

Univerzita Karlova v Praze
Fakulta Tělesné Výchovy a Sportu

Autoreferát disertační práce

Modelování změn intrakraniálního tlaku během fyziologických a patologických dějů

Katedra Anatomie a Biomechaniky

Studijní program: Biomechanika

Autor: MUDr Petr Vaněk

Školitel: Doc.MUDr Jakub Otáhal, PhD

12.10.2015

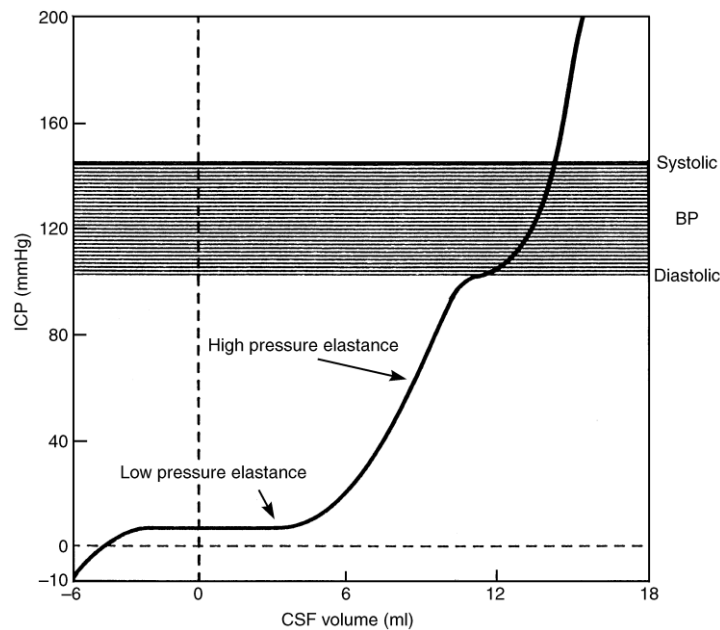
Úvod

Dokonalejší porozumění cirkulaci mozkomíšního moku (CSF) komorovým systémem, mozkovým parenchymem a subarachnoidálními prostory a vývoji změn intrakraniálního tlaku (ICP) je nezbytné pro lepší pochopení různých patologických stavů centrálního nervového systému. I přes bouřlivý technologický rozvoj během posledních desetiletí, včetně např. zavedení dynamického vyšetření magnetickou rezonancí (cine MR), není dosud pochopení základních hydrodynamických dějů odehrávajících se v kraniospinálním systému dokonalé. Zároveň je velmi problematické predikovat eventuální další průběh řady definovaných klinických situací. Existuje mnoho patologických dějů, při kterých by nemocní mohli profitovat z rozšíření jmenovaných poznatků. Rozhodně do této skupiny onemocnění patří pacienti s intrakraniální hypertenzí po těžkém poranění mozku, nemocní s intracerebrálním krvácením nebo expanzivně se chovající ischemií, nemocní diagnostikovaní pod obrazem syndromu normotenčního hydrocefalu (NPH), rovněž tak i nemocní s Chiariho malformací nebo syringomyelií. Vzhledem ke komplexnosti daných patologických dějů na straně jedné a pouze omezenému množství klinických dat, která lze získat neinvazivní a s určitým rizikem i invazivní cestou na straně druhé, vzniká zde prostor pro rozvoj matematického modelování těchto dějů. A to sice, jak pro jejich lepšímu pochopení, tak i právě k již zmíněné predikci dalšího průběhu onemocnění u jednotlivých nemocných.

Mozkomíšní mok představuje většinu objemu extracelulární tekutiny v CNS a jeho odpovídající regulace je jedním ze základních předpokladů pro dobré fungování mozku.(68) CSF plní řadu důležitých funkcí. Podílí se na mechanické protekci mozku – pokud mozek vyňatý z dutiny lebeční váží průměrně 1500g, pak podle Archimédova zákona je hmotnost mozku ponořeného do CNS pouze 49,5g.(133) Zároveň představuje pro mozek hlavní „biologickou řeku“, která transportuje humorální informace z jedné části mozku do druhé, analogicky také slouží k odvodu vedlejších produktů buněčného metabolismu.(156) Další důležitou vlastností CSF je jeho funkce jako mediátoru intrakraniální poddajnosti.(15,29,92) Tato funkce je klíčová pokud jde o vysvětlení pulzačního pohybu mozkomíšního moku v celém kraniospinálním systému a má svůj význam i z hlediska patologie.

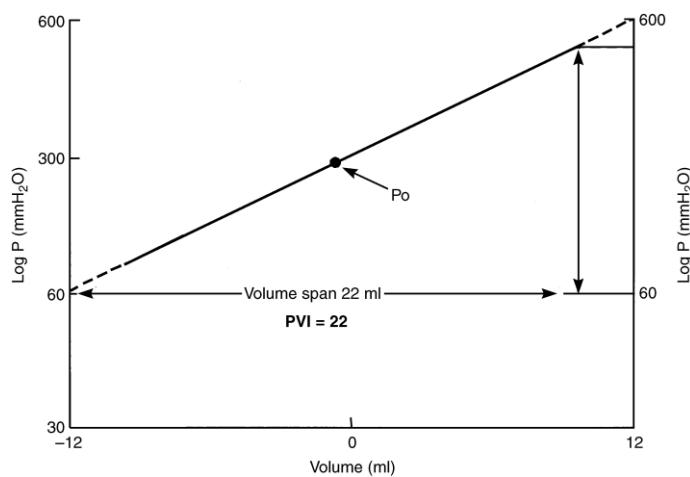
Kromě vlastního toku závislém na tlakovém gradientu z míst tvorby do míst vstřebávání, je v CSF možno zaznamenat pulzace související s dechovou, kardiovaskulární a vazomotorickou aktivitou. Základy pro pochopení intrakraniální a intraspinalní likvorodynamiky položil již v osmnáctém století Alexander Monro. Podle tzv. „Monro-Kelie doktríny“ považujeme lebku za rigidní obal, ve kterém musí v dynamické rovnováze koexistovat tři složky – mozek, CSF a krev. Změna objemu jedné složky tedy vyžaduje objemové změny i zbylých složek. Jaké-koliv celkové zvýšení objemu těchto tří komponent vede nevyhnutelně ke zvýšení intrakraniálního tlaku spolu se změnou intrakraniální poddajnosti.(98)

Základy pro objasnění objemově-tlakových změn v kraniospinálním systému položil Marmarou v roce 1973. Popsal nelineární vztah mezi kraniospinálním objemem a tlakem a vyjádřil jej grafem, ve kterém přímka znázorňuje vztah mezi tlakem a objemem. (92) (Obr 3.3.1)



Obr 3.3.1 Závislost mezi změnou tlaku následkem zvětšení objemu v intrakraniálním prostoru (84)

Z uvedeného grafu definoval tlakově objemový index (pressure-volume index PVI), který představuje teoretický objem, který musí do systému přibýt, aby tlak vzrostl desetinásobně. (Obr 3.3.2)



Obr 3.3.2 Schématické znázornění závislosti PVI. (128)

Byly definovány další parametry důležité pro popis změn ICP – pružnost (dP/dV) a poddajnost (dV/dP). Hodnoty PVI byly odvozeny prostřednictvím experimentů, kdy byl kraniospinální systém zatížen rychlou infuzí tekutiny nebo rychlým odebráním CSF. (136)

$$PVI = V_0 / \text{Log}(P_p/P_0) \quad (3.3.1)$$

V_0 je představuje bolusový objem injikované tekutiny, P_0 počáteční otvácí tlak (opening pressure) a maximální dosažený tlak P_p (peak pressure) na konci infuze.

Dojde-li z jaké-koliv příčiny ke zvýšení objemu ve kraniospinálním systému, dochází po určitou dobu ke kompenzaci stavu, nicméně zároveň se snižuje kompenzační rezerva, dochází ke snížení poddajnosti a potenciálně i k růstu ICP. Shapiro a Marmarou konstatovali, že nález 80% redukce PVI je prediktivní pro rozvoj intrakraniální hypertenze u dětských poranění mozku (91,136).

Tento koncept je dále vhodný pro vysvětlení vztahu cirkulace CSF a ICP. Pro rovnovážný stav platí rovnice.

$$ICP = \text{CSF produkce} \times R_o(\text{odtokový odpor}) + P_v(\text{žilní tlak}) \quad (3.3.2)$$

Rychlost tvorby CSF za fyziologických podmínek je známá, rovněž tak je možné změřit tlak v mozkových žilách, pro odtokový odpor (R_o) byl pak tedy odvozen následující vztah

$$R_o = t_2 \times P_0 / (PVI) \log P_0 [(P_2/P_0)(P_p - P_0) / (P_2 - P_0)] \quad (3.3.3)$$

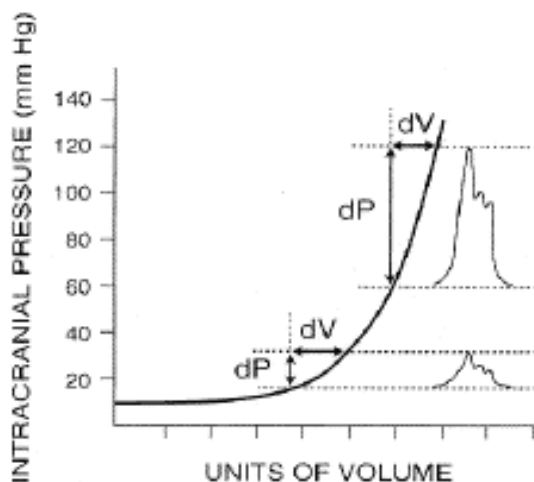
Kdy tlak P_2 odpovídá tlaku na návratové tlakové trajektorii, měřeno v čase t_2 2 minuty po ukončení infuze.(97,128)

Dalším indexem pro přiblížení intrakraniálních poměrů je VPR (objemově tlaková odpověď). Tento parametr je opět založen na bolusovém podání objemu tekutiny (V_0) do mozkové komory. VPR pak lze vyjádřit vztahem $(P_p - P_0)/V_0$, kdy P_0 představuje počáteční tlak v systému a P_p maximální dosažený tlak po přidání objemu V_0 .(97) Přínos VPR v porovnání s absolutní hodnotou ICP byl široce diskutován. Přestože, některé publikace prokazují lepší korelaci VPR se středovým přesunem mozku a dokonce byla definována kritická hodnota VPR (3-5 mmHg/ml), která indikuje chirurgickou dekompresi, nebylo měření VPR rozšířeno do běžné klinické praxe.(60,97)

Systematické studium pulzové amplitudy křivky ICP přineslo základ pro popis mozkové pružnosti a poddajnosti. Podkladem pro výpočet těchto indexů a odvozených křivek je poznání, že každý jednotlivý pulzní vzestup objemu krve v intrakraniu představuje ekvivalent eventuálního malého bolusu intraventrikulárně podané tekutiny.(8)

Matematickou aproximací provedenou na podkladě naměřených dat byla pro intrakraniální poddajnost ($C=dV/dP$) vypočítána exponenciální závislost mezi intrakraniálním tlakem a objemem. Z uvedeného grafu je zřejmé, že určitému přírůstku objemu odpovídá odpovídající přírůstek tlaku.(Obr. 3.3.4) V systému s vysokou compliance vyvolá velký přírůstek objemu jen malé zvýšení tlaku a v systému s nízkou nebo vyčerpanou compliance je i malá objemová změna příčinou

významného zvýšení tlaku. Vzhledem k exponenciálnímu průběhu křivky je zřejmé, že změna tlaku v systému závisí na výši středního tlaku v okamžiku objemové změny. Jinými slovy, narůstající intrakraniální tlak má za následek redukcí intrakraniální compliance, čili s rostoucím tlakem se systém stává více rigidním, a tedy citlivějším na malé objemové změny. S narůstajícím středním intrakraniálním tlakem a redukcí intrakraniální compliance souvisí také nárůst amplitudy systolické pulzace na ICP záznamu. Změny intrakraniální pulzatility jsou v současné době ve středu zájmu klinických vyšetřovacích technik. (3,29,31)



Obr 3.3.4 Graf prezentuje rozdílnou tlakovou odpověď v rámci různých částí exponenciální křivky, jak odpovídá vyšší nebo nízké poddajnosti systému (3)

Z předchozího textu je zřejmé, že hlavním podnětem pro studium zákonitostí ICP změn a cirkulace CSF, byly klinické nálezy související s akutními stavy, nejčastěji poraněním mozku. Nicméně existují i některá chronická onemocnění, v jejichž patofyziologii se pravděpodobně dominantně uplatňuje porucha cirkulace CSF. Z těchto jsou lékaři v klinické praxi nejčastěji konfrontováni s diagnostikou a léčbou normotenzního hydrocefalu (NPH) a syringomyelie. V obou případech se jedná o patologické stavy s dosud ne zcela objasněnými mechanismy vzniku, a tedy i limitovaným efektem terapeutických intervencí.

Syndrom normotenzního hydrocefalu (NPH) je charakterizován kombinací klinických a radiologických nálezů. Střední hodnota intrakraniálního tlaku je v tomto případě normální nebo jen lehce zvýšena (horní limit normy u dospělého člověka v leže na zádech je 18mm Hg) Klinický obraz nemocných s NPH je charakterizován typickou symptomatologií vyjádřenou trojicí příznaků – poruchou rovnováhy, zhoršením kognitivních funkcí, a inkontinencí.

Patofyziologie tohoto syndromu není dosud uspokojivě vysvětlena. Všeobecně je nicméně přijímán názor, že u těchto nemocných dochází k nepoměru mezi produkcí a vstřebáváním CSF, a to sice ne z důvodu nadbytečné produkce CSF, ale pro blok v jeho vstřebávání (R_o). Měřeními bylo

prokázáno, že dokonce v počátečních stádiích onemocnění dochází k redukcii intrakraniální rezervní kapacity, jako vyplynulo z naměřených hodnot mozkové C a PVI. (31,32,36,74)

Díky studiím provedených na zvířecích modelech chronického hydrocefalu a poznatkům z klinické praxe je v současné době nejšířejí přijímaná hydrodynamická teorie (tzv. water hammer efekt CSF). V komorovém systému byly naměřeny intermitentní vzestupy tlaku odpovídající vlnám typu B (B ekvivalenty).(35,36) Předpokládá se, že takto vzniká tlakový gradient mezi komorovým systémem a konvexitou mozku. Probíhající pulzní vlny mají poté za následek snížení periventrikulárního prokrvení, jak přímou hydrodynamickou kompresí mozkových cév, tak jejich natažením. Diagnostika onemocnění se opírá o metody psychologické, rentgenologické a likvorodynamické (lumbální infuyní test LIT).

Syringomyelie (z řeckého syrinx = trubice a myelos = dužina) je onemocněním, které je charakterizováno přítomností tekutinou vyplněné dutiny v míšním parenchymu. Nejčastěji se syringomyelie objevuje v souvislosti s extramedulární patologií v oblasti velkého týlního otvoru (foramen occipitale magnum). Chiariho malformace, tedy vrozený pokles mozečkových tozil do velkého týlního otvoru, se v jednotlivých statistikách jeví býti nejčastějším nálezem sdruženým s nálezem syringomyelie. Podle japonských pramenů je Chiariho malformace nalezena u 51% nemocných s graficky potvrzenou syringomyelií, citován je jeden z největších publikovaných souborů sestávající se z 1243 pacientů s diagnostikovanou syringomyelií.(99)

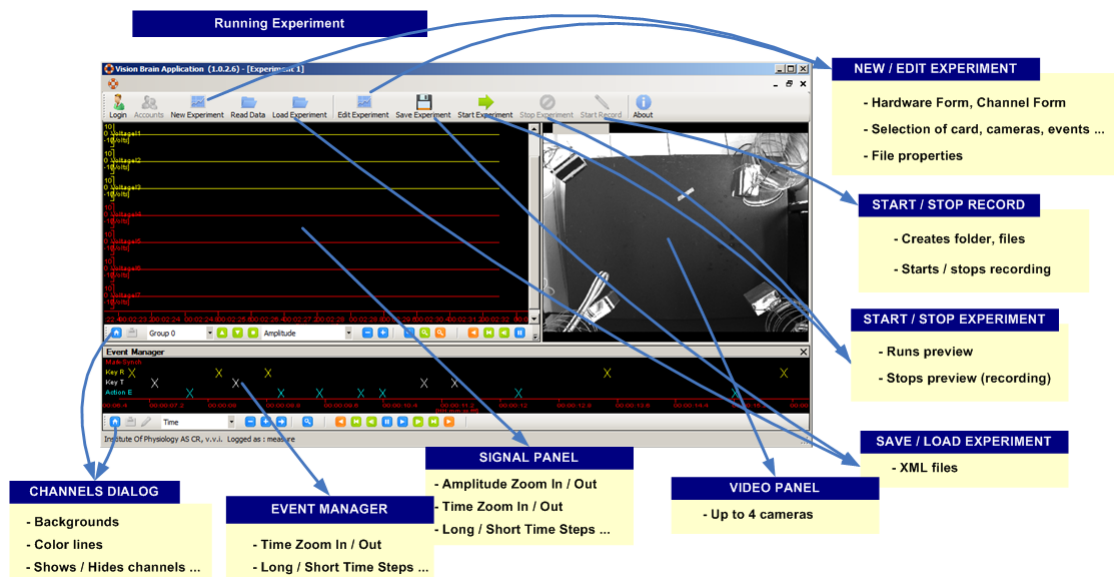
Typickým steskem u dospělých pacientů, kdy není přítomna závažnější rozštěpová vada, je bolest v záhlaví, která progreduje v souvislosti s fyzickou zátěží nebo náhlou změnou polohy. Pacienti mohou udávat bolest krční páteře, paží bolest se může propagovat i do hrudníku. Na horních končetinách je možné najít svalové atrofie, povšechnou svalovou slabost nebo dokonce nebolestivé trofické defekty. Vzhledem k sníženému vnímání bolesti a termického čítí se mohou pacienti popálit, aniž by příhodu zaregistrovali. Během vyšetření horních končetin je krom oslabení svalů a jejich hypotrofie obvykle jsou obvykle nepřítomny šlachookosticové reflexy. Jak už bylo částečně řečeno typickou je disociace čítí ve smyslu porušení termické a algické složky při zachování taktilního a vibračního čítí, propiocepce bývá neporušena. Na dolních končetinách se typicky nalézají hyperreflexie, spasticita a za typický nález je rovněž považována přítomnost ataxie.(96)

Cíle a metody prezentované práce

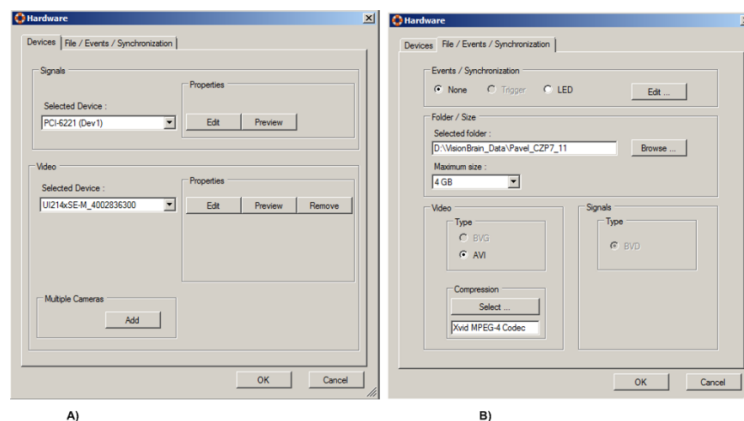
1. Vývoj zařízení pro záznam biologických signálů a ověření jeho využitelnosti v klinické praxi
2. Doplnění pododdílů kraniálních žil do kompartmentového modelu mozku
3. Analýza reálných biologických dat získaných během měření v klinické praxi
4. Využití získaných měření pro lepší nastavení kompartmentového modelu mozku

Měřicí zařízení VisionBrain

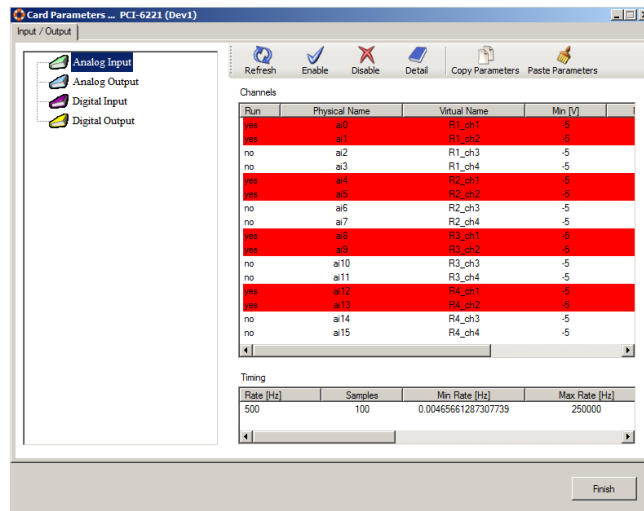
Pro záznam a zpracování průběhu jednotlivých fyziologických funkcí jsme na půdě Fyziologického ústavu AVČR vyvinuli speciální měřicí stanici. Tato představuje kombinaci hardwarových a softwarových komponent. Zjednodušeně je možné jej rozdělit do čtyřech základních částí – 1. zesilovače a filtry, 2. digitalizační karta, 3. kamera a 4. vlastní VisionBrain softwarová aplikace.



Obr. 5.1.1 Přehledné znázornění jednotlivých pracovních rozhraní systému Vision Brain



Obr.5.1.2 Brain Vision rozhraní pro konfiguraci hardwaru (A) spolu s nastavení synchronizací a výběru souborů (B)

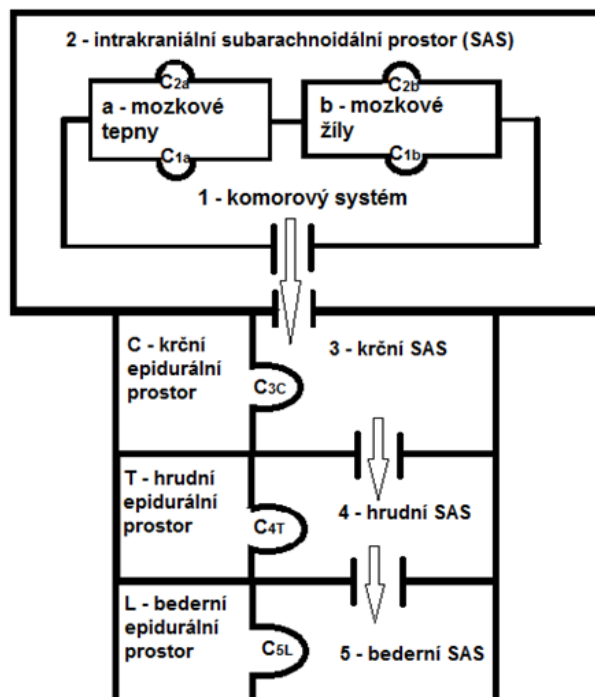


Obr. 5.1.3 VisionBrain rozhraní pro nastavení digitalizační karty

Modelování transportu mozkomíšního moku

Navrhovaný model cirkulace CSF v kraniospinálním systému představuje třetí generaci kompartmentového modelu, který byl vytvořen spoluprací řešitelského týmu, jež prezentoval v předchozích letech model srdečních pulzací CSF a model transportu CSF v kraniospinálním systému. (110,143) Stávající model byl doplněn o možnost simulace vlivu dýchání na cirkulaci CSF v systému prostřednictvím mozkových žil.

Vlastní schéma modelu je pak prezentováno obrázkem 5.2.2. Oddíl s označením 1 nahrazuje komorový systém. Oddíl číslo 2 představuje subarachnoidální intrakraniální prostor a je spojen kanálem umožňujícím průtok mozkomíšního moku s oddílem číslo 1. Zároveň je konstruován kanál, kterým komunikuje intrakraniální subarachnoidální prostor se spinálním subarachnoidálním prostorem. Páteřní subarachnoidální prostor je dále rozdělen na úsek krční (oddíl číslo 3), hrudní (oddíl číslo 4) a bederní (oddíl číslo 5). Vzhledem k nezbytnosti modelování tlakově-objemových změn bylo nezbytné přidat do kraniální části oddíly označené písmeny „a,b“ a do páteřní části oddíly značené C,T,L. S určitým zjednodušením lze - a označit za představitele pulzujících mozkových tepen, -b za mozkové žíly a C,T,L za epidurální prostor v jednotlivých etážích páteřního kanálu.



Obr. 5.2.2 Schematické znázornění vypracovaného kompartmentového modelu s označením jeho jednotlivých částí.

Cirkulace mozkomíšního moku je v modelu nahrazena prouděním ideální kapaliny. Stěny jednotlivých kompartmentů jsou tvořeny pružným, nestlačitelným materiálem majícím ve všech směrech stejné, určité vlastnosti. Komunikační kanály mezi jednotlivými kompartmenty mají konstantní odpor. Všechny sousední prostory mají mezi sebou pružnou přepážku, která je charakterizována nelineární funkcí poddajnosti.

Postupnou úpravou rovnic pro bilance toků a pro bilanci hmoty, při znalosti konstitutivního vztahu pro vlastnosti elastické přepážky a příslušných transformací tlaků, lze získat soustavu rovnic pro jednotlivé časové derivace zjišťovaných tlakových rozdílů

$$\begin{aligned}
 \dot{P}_{1a} &= \frac{1}{C_{1a}} (-Z_{12}P_{1a} + Z_{12}P_{2b} + Z_{12}P_{ab} + S_1) \\
 \dot{P}_{2b} &= \frac{1}{C_{2b}} (Z_{12}P_{1a} - Z_{12}P_{2b} + Z_{12}P_{ab} - Z_{23}P_{23} + Z_{23}P_{3C} - Z_{23}P_{bC} + S_2) \\
 \dot{P}_{3C} &= \frac{1}{C_{3C}} (Z_{23}P_{2b} - (Z_{23} + Z_{34})P_{3C} + (Z_{23} - Z_{34}) P_{CT} + Z_{34}P_{4T} + S_3) \\
 \dot{P}_{4T} &= \frac{1}{C_{4T}} (Z_{34}P_{3C} - (Z_{34} + Z_{45})P_{4T} + Z_{34}P_{CT} + Z_{45}P_{5L} - Z_{45}P_{TL} + S_4) \\
 \dot{P}_{5L} &= \frac{1}{C_{5L}} (Z_{45}P_{4T} - Z_{45}P_{5T} + Z_{45}P_{TL} + S_4)
 \end{aligned}
 \tag{5.2.10}$$

Průběhy jednotlivých tlaků v daných kompartmentech pak můžeme spočítat z rovnice

$P_i(t) = P_{i\alpha}(t) + P_\alpha(t)$ pro $i = 1, 2, 3, 4, 5$ a $\alpha = a, b, C, T, L$. Toky jednotlivými kompartmenty $F_{ij}(t)$ můžeme následně dopočítat dosazením tlaků do rovnice charakterizující toky mozkomíšního moku v jednotlivých oddílech $F_{ij}(t) = \frac{P_{ij}}{R_{ij}}$ a nakonec lze i dopočítat objemy po dosazení do rovnice pro $\dot{V}_i(t)$.

Klinická měření a soubor pacientů

Měření byla realizována na monitoru Siemens SC 7000 (Obr. 5.3.1), podmínkou možnosti připojení měřicí stanice VisionBrain byla přítomnost výstupu X-10.



Obr. 5.3.1 Monitor Siemens SC 7000 a možnosti

Vzhledem k obtížné dostupnosti autorizovaného propojení jsme byli nuceni vyrobit vlastní adaptér k propojení monitoru a měřicí stanice. (Obr. 5.3.2) Měření probíhala u dvou skupin nemocných.

První skupinou byli nemocní, kteří byli hospitalizováni na jednotce intenzivní péče v Ústřední vojenské nemocnici Střešovice po kraniocerebrálním poranění. Zde bylo provedeno měření u celkem 15 pacientů.



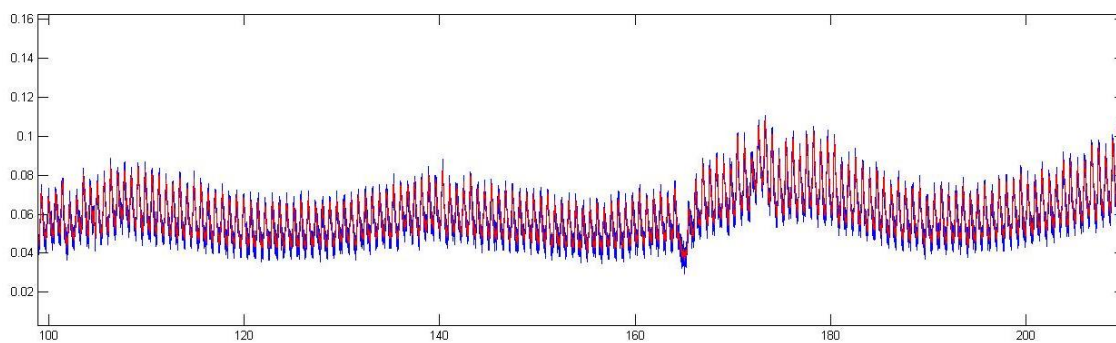
Obr. 5.3.2 Pracovní zapojení měřicí stanice VisionBrain, v popředí upravený kabel určený k napojení na výstup X-10 monitoru.

Ve spolupráci s ošetřujícím lékařem byly měněny ventilační režimy (krátkodobá hyperventilace, hypoventilace a apnoe) a následně pak provedeny některé manévry vyvolávající změny ICP v souvislosti s běžnou ošetrovatelskou péčí o nemocné.

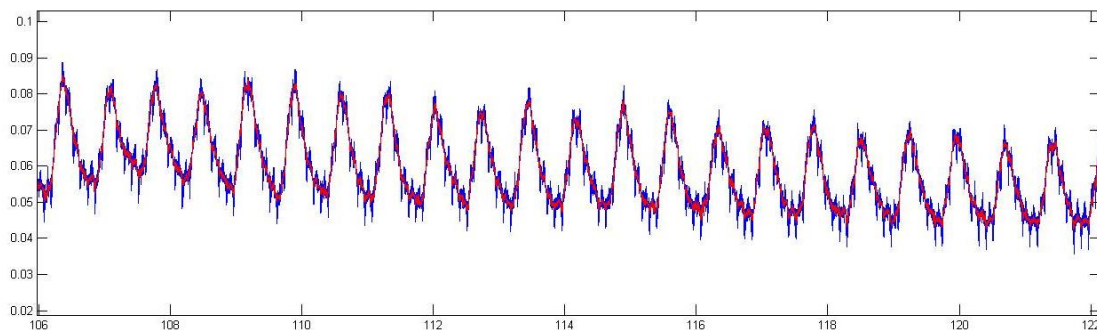
Druhou skupinu monitorovaných pacientů představovali nemocní, kteří byli vyšetřováni na Neurochirurgické klinice Ústřední vojenské nemocnice Střešovice s podezřením na přítomnost NPH. Pro testování pacientů používáme klasický Katzmanův LIT v modifikaci podle Nelsona a Goodmana. (73, 103)

Výsledky

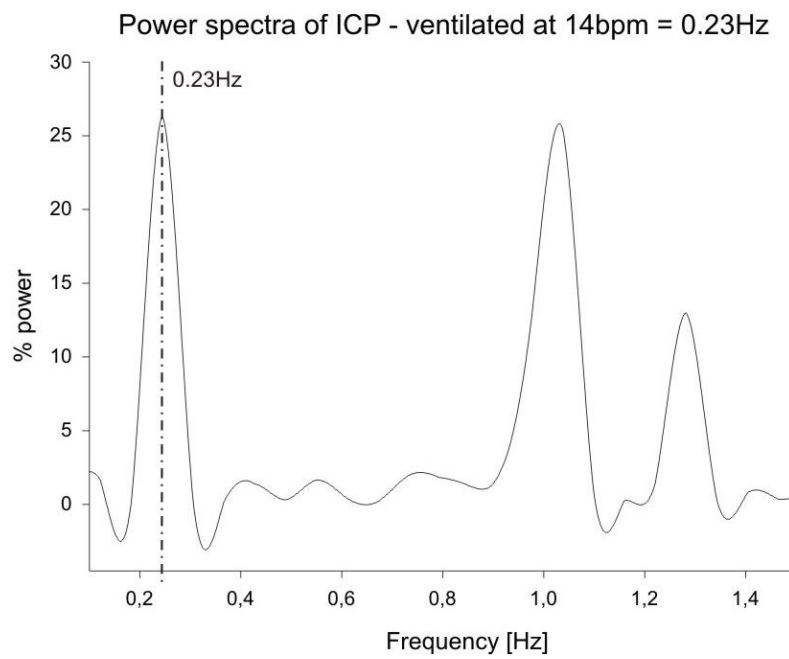
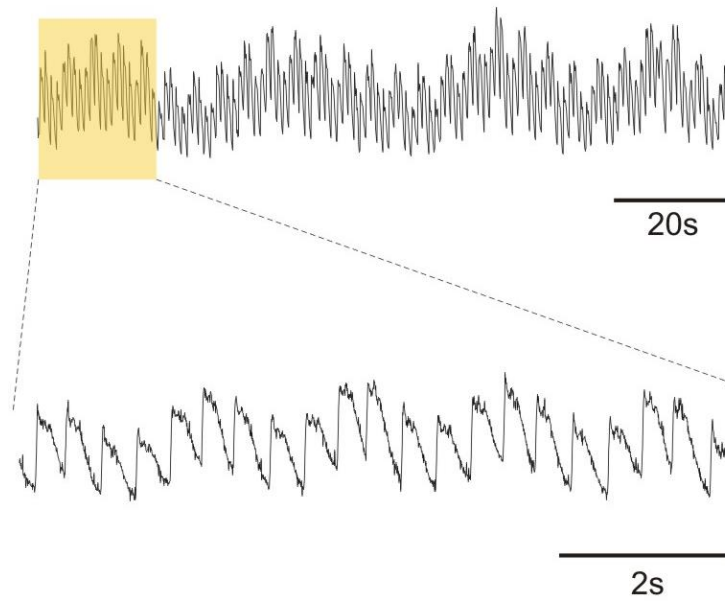
Záznam a analýza průběhu křivek klinických monitorací



Obr. 6.1.1 Pořízený záznam průběhu ICP před softwarovou úpravou.

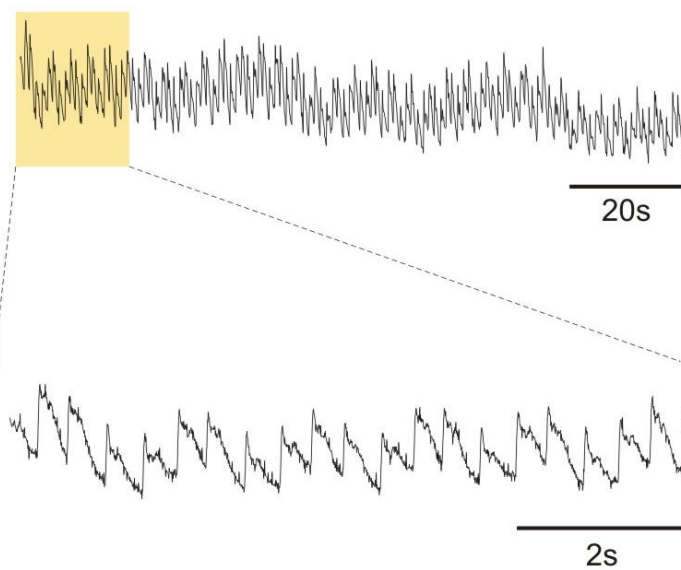


Obr.6.1.2 Předchozí záznam průběhu ICP po softwarové úpravě.

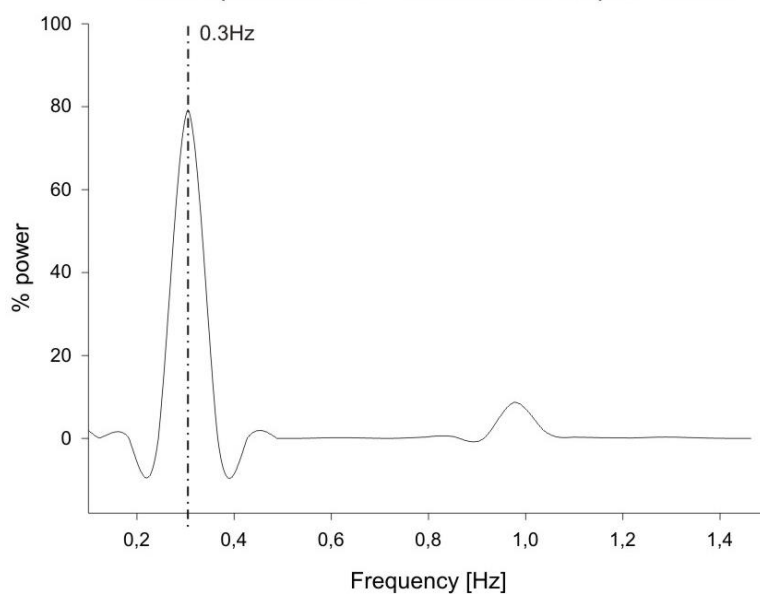


Obr. 6.1.3 Záznam průběhu ICP při normoventilaci 14 vdechů za minutu s provedenou frekvenční analýzou, označena vlna odpovídající respiraci.

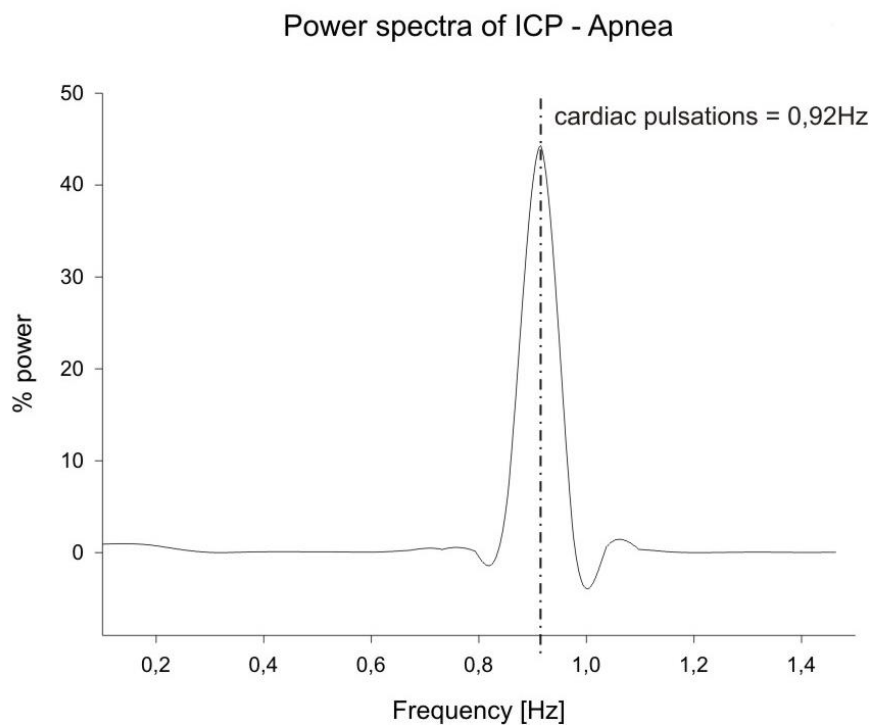
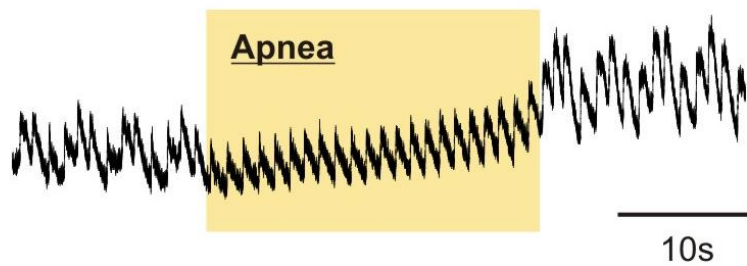
Respiration gated ICP pulsations - 18bpm



Power spectra of ICP - ventilated at 18bpm = 0.3Hz



Obr. 6.1.4 Záznam průběhu ICP při hyperventilaci 18 vdechů za minutu s provedenou frekvenční analýzou, označena vlna odpovídající respiraci.

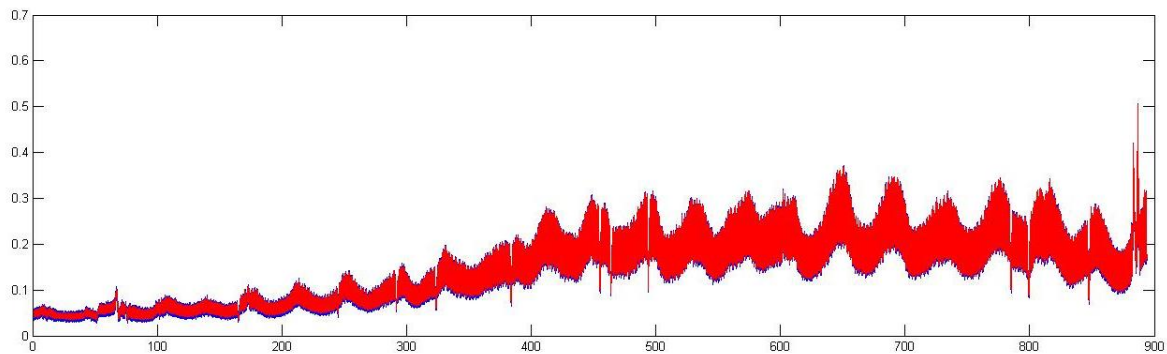


Obr. 6.1.5 Záznam průběhu ICP při apnoe s provedenou frekvenční analýzou, se záznamu zcela vymizela dýchací vlna, naopak dominuje křivka odpovídající vlivu kardiální aktivity na ICP.

Výsledek LIT byl v 8 případech hodnocen jako negativní a ve zbylých 9 jako nadhraniční, potvrzující poruchu resorpce. (Tab. 6.1.1)

	LIT pozitivní	LIT negativní
P_0	$11,8 \pm 6,1$ mmHg	$8,1 \pm 3,8$ mmHg
R_{out}	$20,9 \pm 2,9$ mmHg ml min ⁻¹	$10,5 \pm 1,7$ mmHg ml min ⁻¹
PI	$4,7 \pm 1,47$ mmHg	$3,9 \pm 1,6$ mmHg

Tab. 6.1.1 Porovnání základních parametrů naměřených během LIT u pozitivních a negativních výsledků (otevírací tlaky P_0 , odtokový odpor R_{out} a pulzatilní index PI).



Obr. 6.1.6 Průběh změn tlaku během LIT pozitivního vyšetření, zřejmý je jak absolutní nárůst tlaku, tak vzrůstající PI.

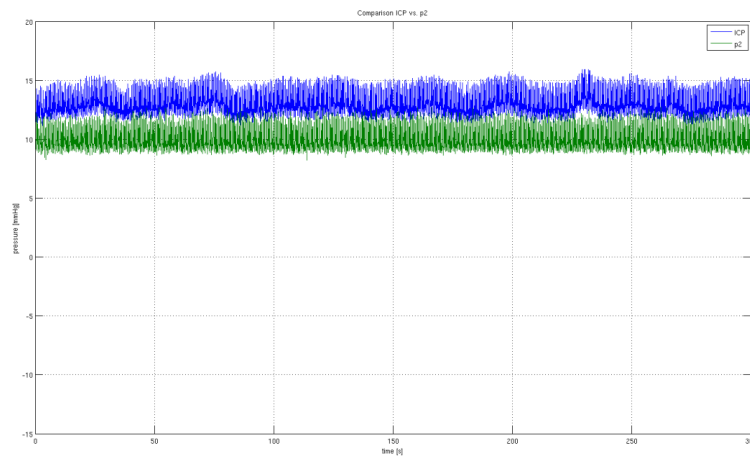
Výsledky simulační studie

Při nastavení modelu jsme vycházeli z reálných měření, která byla detailněji popsána v předchozí kapitole. Střední hodnota ICP byla nastavena na 10 mmHg. Střední tlak v mozkových tepnách byl na základě měření nastaven na 80 mmHg. V modelu tento tlak odpovídá tlaku P_a . Střední hodnota tlaku v epidurálních žilách páteřního kanálu byla považována za odpovídající střední hodnotě centrálního žilního tlaku, v případě modelu byla použita hodnota 2mmHg.

Produkce CSF je v modelu neměnná a je omezena pouze na první oddíl. Rychlost vstřebávání je možné vyjádřit jako převrácenou hodnotu odtokového odporu - $Z_{out} = 1/R_{out}$, tato hodnota byla nastavena ve fyziologickém rozmezí $0,11$ ml s⁻¹mmHg⁻¹. Vstřebávání CSF bylo v modelu nastaveno tak, aby se tento nacházel v rovnovážném stavu při tlaku 10mmHg, tedy se vstřebávání CSF vyrovnalo jeho tvorbě.

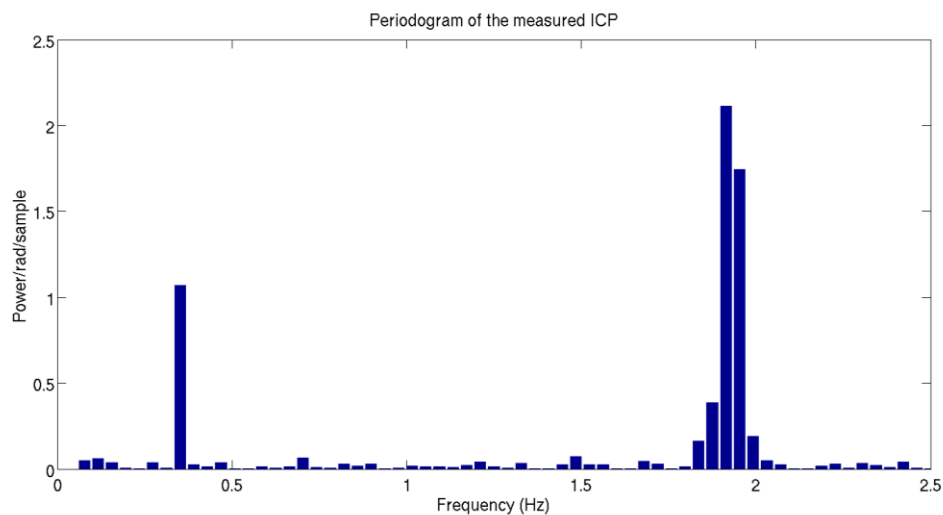
Pro potvrzení funkčnosti prezentovaného modelu jsme provedli několik pokusných simulací, které vycházejí z naměřených fyziologických funkcí. Hlavním cílem bylo porovnat, zda zejména nasimulované průběhy tlaků korespondují reálné situaci.

Nejprve jsme tedy porovnali reálnou křivku ICP, při vyšších, ale stále fyziologických hodnotách tlaku, s křivkou nasimulovaného ICP (P2)(Obr. 6.2.1)

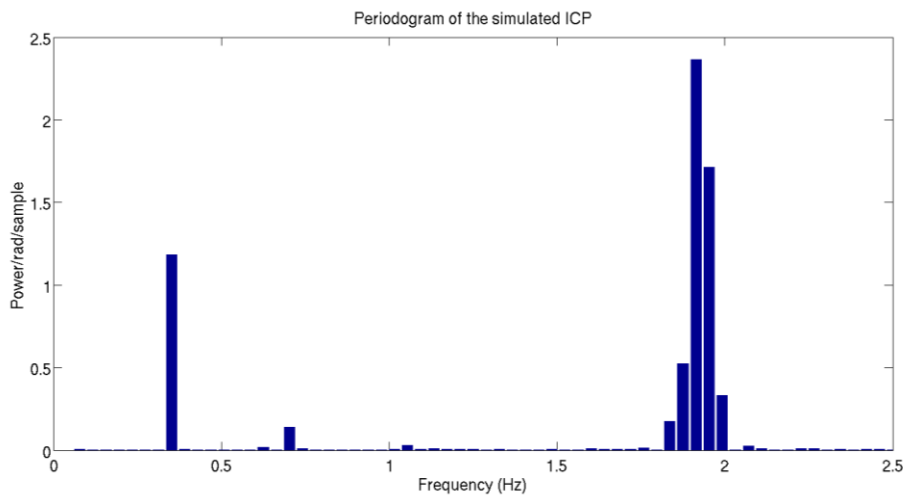


Obr. 6.2.1 Obrázek demonstruje porovnání průběhu reálného ICP (horní křivka-modrá barva) a simulovaný průběh ICP, se zřejmou stabilitou simulované křivky v čase (dolní křivka-zelená barva).

Význam kardiovaskulární a respirační aktivity na průběh křivky ICP byl opakovaně prokázán. Z těchto důvodů byl proveden frekvenční rozklad jak naměřeného ICP (Obr. 6.2.2), tak nasimulovaného tlaku P2. (Obr.6.2.3)

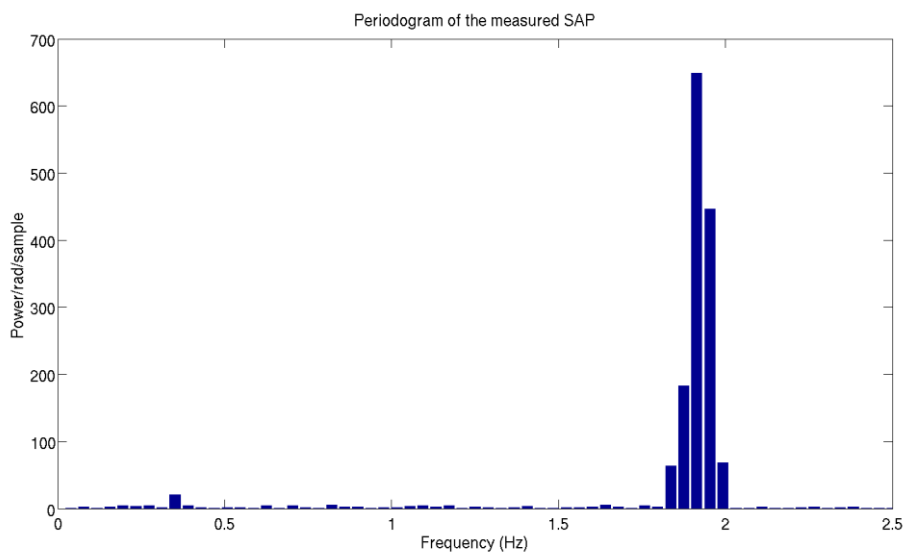


Obr. 6.2.2 Frekvenční analýza změřeného ICP prokazující dominující vliv respirace a kardiovaskulární aktivity.

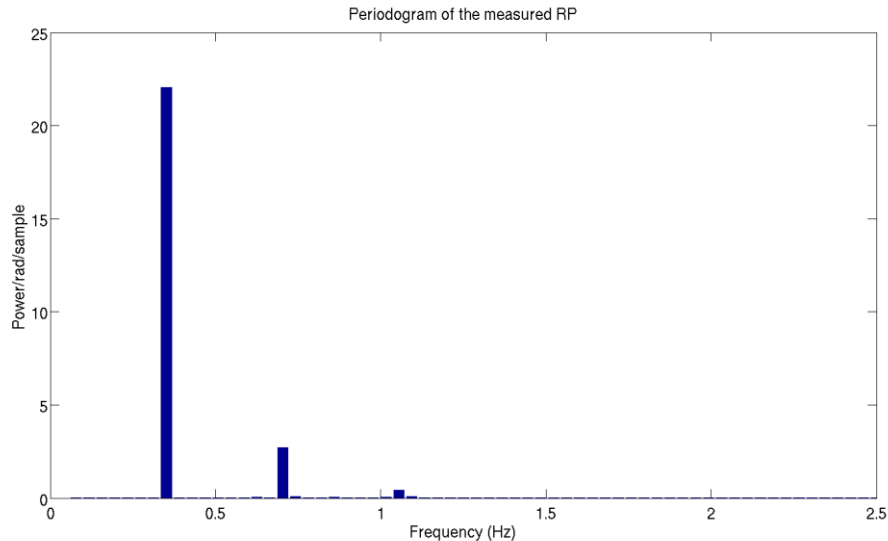


Obr. 6.2.3 Frekvenční analýza simulovaného ICP, která celkem uspokojivě odpovídá reálné situaci.

Pro úplnost přikládáme spektrální rozklad reálné naměřené křivky SAP a RP stejného pacienta. (Obr. 6.2.4 a Obr. 6.2.5)



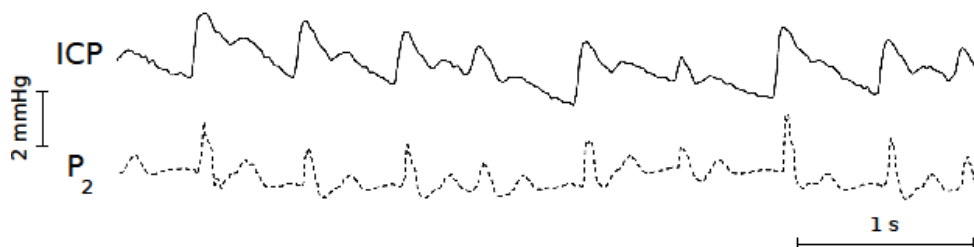
Obr. 6.2.4 Frekvenční analýza změřeného SAP.



Obr. 6.2.5 Frekvenční analýza naměřeného RP.

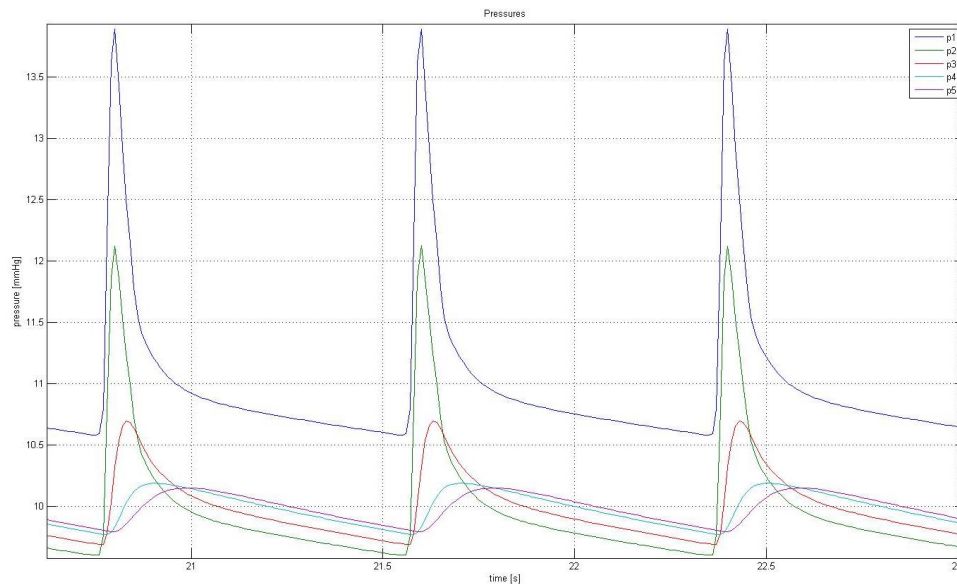
Po prostudování obrázků je zřejmé, která část grafu odpovídá aktivitě kardiovaskulární, a která aktivitě respirační. Zároveň nás grafy mohou ujistit o velmi dobrém přiblížení simulované situace realitě.

Při porovnání několika vteřinového záznamu naměřeného ICP a jeho simulovaného průběhu P2 je patrná shoda v základních rysech – amplituda, fáze, jednotlivé vrcholky. (Obr. 6.2.6)

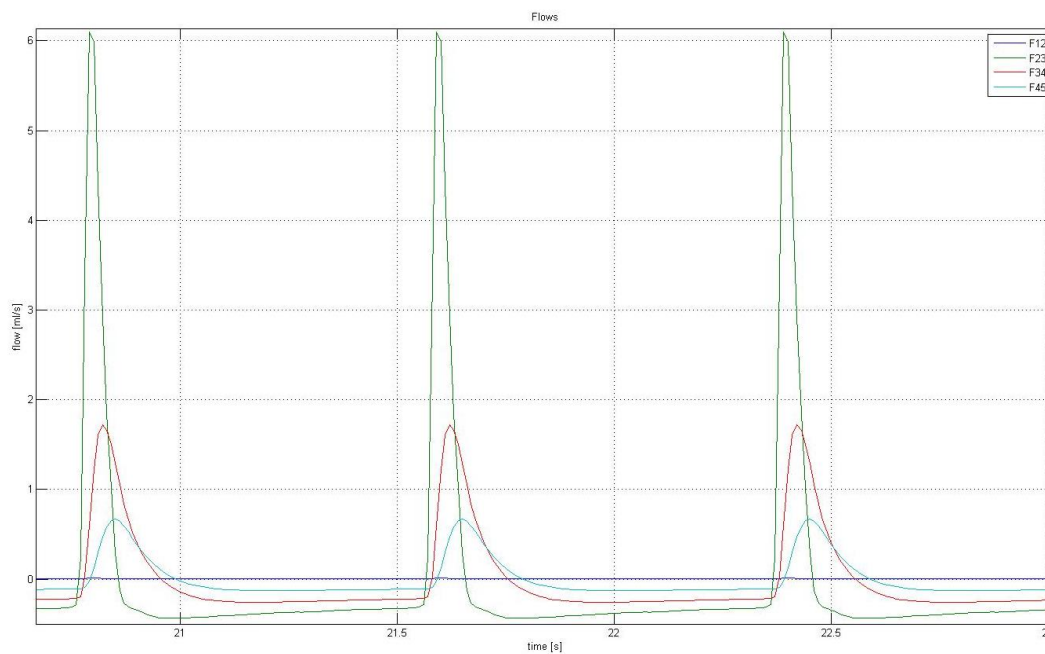


Obr. 6.2.6 Obrázek porovnání simulovaného tlaku P2 a naměřené křivky ICP.

Model je určen především k simulaci průběhu tlaků a toku mezi jednotlivými kompartmenty. Nasimulované pulzace kopírují kardiální rytmus. Při změně srdeční frekvence dochází ke změnám amplitudy pulzace CSF a stejně tak částečně i ke změnám tvaru těchto pulzací. Při zástavě generace kardiálních pulzů zůstává tlak na středních hodnotách a k pulzacím nedochází. (obr. 6.2.7 a Obr. 6.2.8)

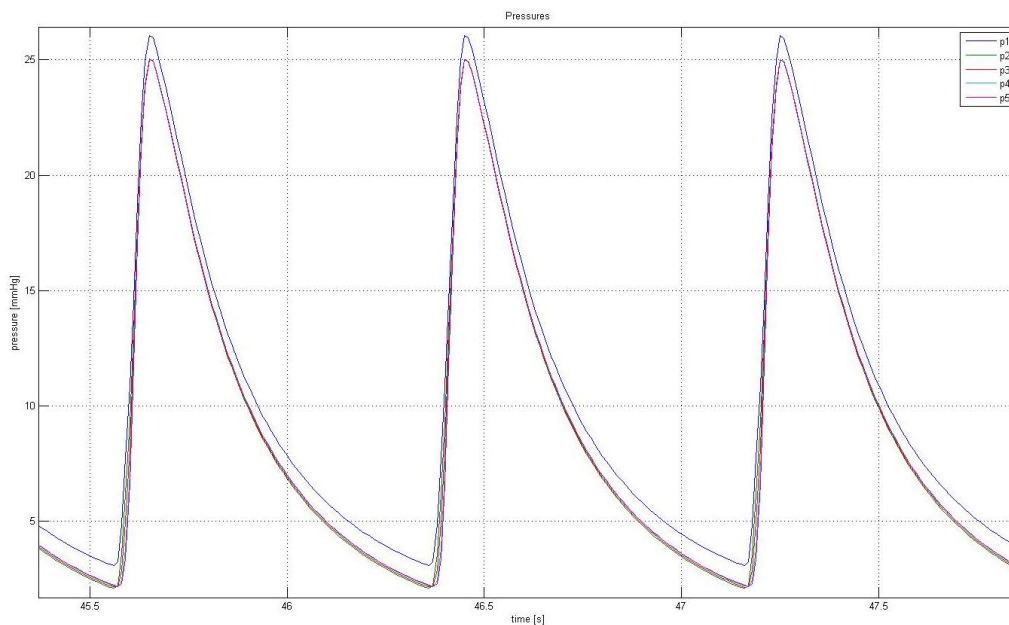


Obr. 6.2.7 Tlaky v jednotlivých kompartmentech kraniospinálního systému simulované modelem. Znáznorněn průběh 3 celých kardiálních cyklů.

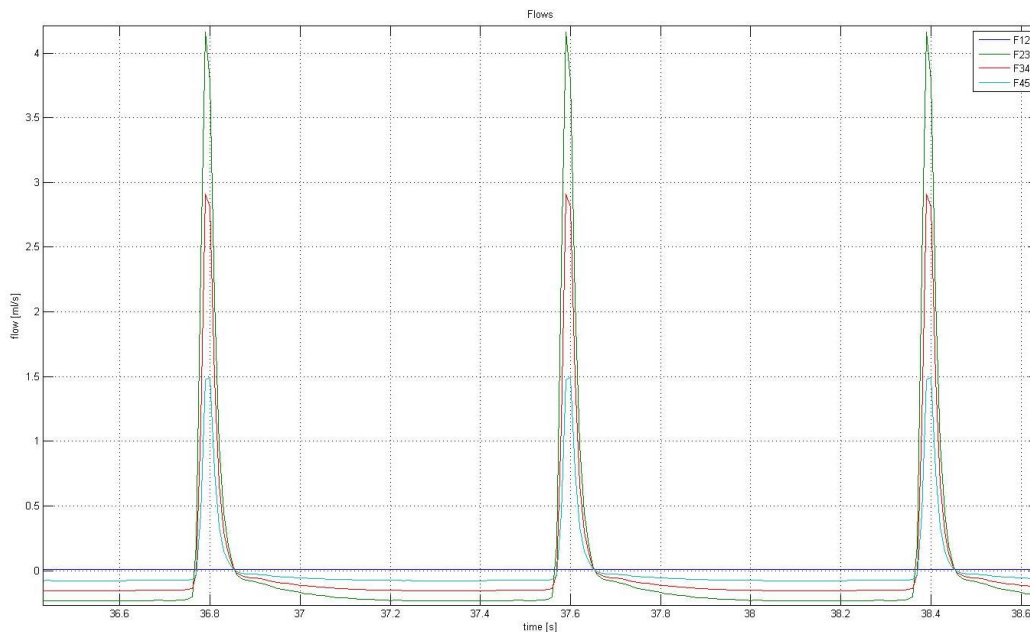


Obr. 6.2.8 Toky mezi jednotlivými kompartmenty kraniospinálního systému simulované modelem. Znáznorněn průběh 3 celých kardiálních cyklů.

Hlavním účelem simulací modelem bylo ověření možnosti predikce reálných klinických situací, zejména stavů spojených s intrakraniální hypotenzí, tedy snížením intrakraniální poddajnosti. Pro ověření stability modelu při změně parametrů jsme extrémní zatížení modelu a simulovali jsme průběh křivek pro tlaky a toky při 100-násobného snížení intrakraniální poddajnosti (Obr. 6.2.9 a Obr. 6.2.10) Z obrázků je zřejmý nárůst tlakové amplitudy stejně jako prakticky vymizení rozdílných průběhů tlaků mezi kompartmenty na druhém obrázku je zřejmá redukce toků mezi kompartmenty.

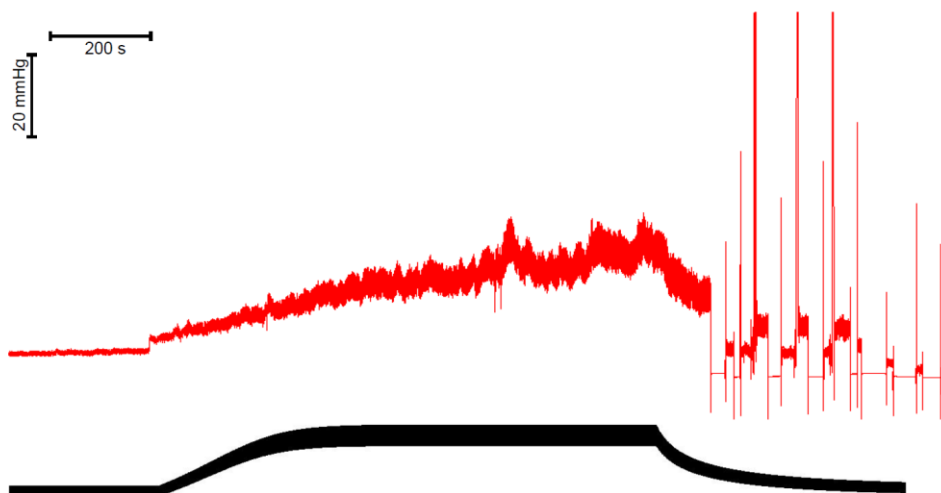


Obr. 6.2.9 Průběh tlaků v jednotlivých kompartmentech po 100- násobném snížení poddajnosti.



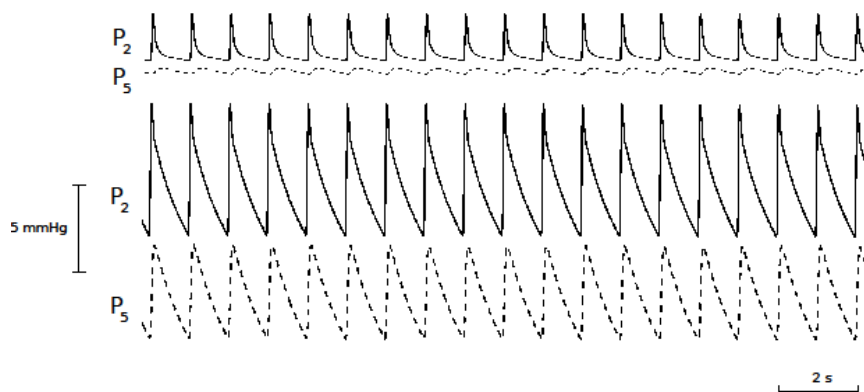
Obr. 6.2.10 Toky mezi jednotlivými kompartmenty při 100-násobném snížení poddajnosti.

Dalším zátěžovým testem, kterým jsem testovali funkčnost a potenciální využitelnost modelu byl LIT. Každý kompartment modelu je za tímto účelem vybaven komponentou, která je schopna simulovat infuzní test metodou bolusové infuze nebo infuze konstantní rychlostí. Na obrázku 6.2.11 je provedena simulace LIT při nastaveném $R_{out} = 21 \text{ mmHg ml min}^{-1}$.



Obr. 6.2.11 Simulace LIT (dolní křivka) po nastavení R_{out} hodnotě odpovídající reálné, jak bylo naměřeno během klinické situace (horní křivka).

Z průběhů tlakových křivek během simulací, je mimo jiné patrné, že zvyšujícím se tlakem CSF a tedy snižujícím se poddajností systému dochází ke zvětšování amplitudy tlakových pulzací. Při snížení poddajnosti v páteřním kanále se relativně zvětšují amplitudy tlakových pulzů v páteřním kanále a dochází tak ke sblížení amplitud v kraniální a spinální části. (Obr. 6.2.12)

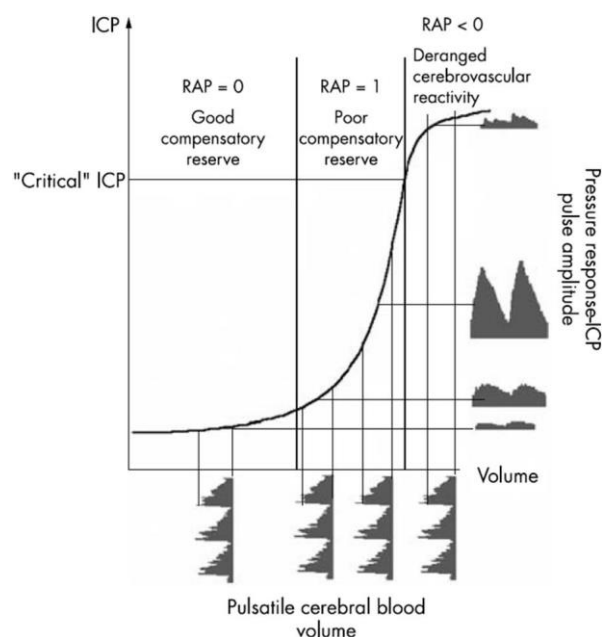


Obr. 6.2.12 Horní dvojice tlaků na obrázku odpovídá průběhu simulovaného tlaku v intrakraniálním P2 a bederním oddílu páteřního kanálu P5, zatímco dolní dvojice tlaků zobrazuje průběh tlakových křivek ve stejných kompartmentech, poté co byl spinální kompartment zatížen infuzí o rychlosti 2,1ml/min a následně bylo dosaženo nového rovnovážného stavu.

Diskuze

Nehledě na neoddiskutovatelný technologický rozvoj zůstává naše porozumění biomechanickým vlastnostem kraniospinálního systému člověka stále neúplné.

Jakkoliv je zřejmé, že v klinické praxi se rutinně pracuje „pouze“ s hodnotami ICP, lze získat během monitorace ICP o nemocném mnohem více informací. Parametrem, na nějž je upřen mimořádný zájem je mozková pulzatilita. Recentně bylo prokázáno, že vztah mezi střední pulzovou amplitudou ICP a jeho střední hodnotou se dynamicky nelineárně mění. Logicky očekávatelný nárůst pulzu ICP při současném růstu střední hodnoty ICP byl pozorován jen při 60% klinických měření.(38) Již v osmdesátých letech provedl frekvenční analýzu křivky ICP a zavedl amplitudu tlakového pulzu (AMP) Czosnyka et al. Stejný tým autorů dále rozpracovali teorii variability tlakového pulsu (RAP) ve vztahu k rezervě kraniospinální poddajnosti.(29) (obr. 7.1)



Obr. 7.1 Obrázek popisuje korelaci mezi ICP a pulzovou amplitudou. Za normálních podmínek (vlevo - plochá část křivky) tlakově - objemová křivka vykazuje slabý vztah mezi nárůstem tlakové amplitudy a tlaku; RAP je blízko 0. Jak dochází k nárůstu ICP (střední exponenciální část křivky) nastává jasná pozitivní korelace mezi nárůstem pulzové amplitudy a středím tlakem; RAP je blízko hodnotě 1. Tato část křivky vyjadřuje ztrátu kompenzatorní rezervy tlakově - objemové odpovědi. A konečně, když ICP dosáhne a překročí kritický bod (pravá část křivky) průběh tlakově - objemové křivky se oploští a výsledkem je negativní poměr tlakové amplitudy a tlaku; RAP je menší než 0. V klinické praxi je pacient s negativní RAP považován za terapeuticky neřešitelný případ s terapeuticky neovlivnitelným intrakraniálním nálezem.(29)

Experimentální práci na psech bylo prokázáno, že nemusíme vystačit pouze s analýzou tlakových křivek odpovídajících kardiální frekvenci, ale můžeme pracovat s vyššími harmonickými frekvencemi - tzv. systémový analytický přístup. Bylo prokázáno, že existují rezonanční frekvence, které jsou schopny charakterizovat intrakraniální dutinu a jsou výrazně závislé na intrakraniální poddajnosti. Tyto frekvence dokonce mohou být specifické pro jednotlivé patologie.(72) Lin et al. obdobnou analýzou odhalili existenci vysokofrekvenční komponenty, která byla přítomna pouze u pacientů s dobrou prognózou po závažném kraniocerebrálním poranění. U pacientů, kteří ve výsledku poranění přežili s neurologickým deficitem a těch kteří zemřeli, tento nálezn vymizel. I přes významný potenciální přínos jmenované práce pro určení pacientů s nadějí na dobrým výsledkem léčení po těžkém kraniotraumatu, nebyl tento postup nikdy přetvořen ve viabilní nástroj užitečný v klinické praxi.(82)

V posledních letech byly provedeny analýzy skupin pacientů indikovaných ke zkratové operaci na podkladě testování rezervní rezorpční kapacity. Bylo zjištěno, že výše pulzové amplitudy vypovídá o stupni poškození mozkové tkáně a lze na jejím podkladě rozdělit nemocné na ty, jejichž klinické

obtíže po zavedení zkratové operace vymizí a na ty, u nichž bude výsledek neuspokojivý. Po zavedení zkratu tedy dochází u obou skupin ke srovnatelnému snížení ICP, ale pacienti s dobrou odpovědí vykazují signifikantně vyšší pokles pulzové amplitudy ICP. (7,39,127)

Z uvedeného je tedy evidentní, že současný obecný přístup k monitoraci ICP je naprosto nedostačující. Pro řadu patologií je a hlavně v budoucnu bude nezbytná důkladnější analýza tlakových vln, než jen současné konstatování absolutních hodnot tlaků a jejich eventuálních rozdílů. Námí vyvinutá a v klinické praxi vyzkoušená pracovní stanice VisionBrain představuje velmi dobrý nástroj pro záznam a další analýzu jednotlivých tlakových křivek. Tato představuje velmi univerzální zařízení, jelikož monitory používané na jednotkách intenzivní péče jsou dodávány řadou výrobců. Výstupy a analogově digitální převodníky pro kontinuální záznamy nejsou zpravidla dodávány a je třeba je dokupovat s přidruženými náklady. Navíc jsou rozdílně technicky řešeny a různý je i typ signálů, které je jimi možno exportovat k dalšímu zpracování, což může být příčinou dalších nákladů v souvislosti s pořízením adekvátního softwarového vybavení. Nemluvě o tom, že zatím vzhledem k malému zájmu kliniků o podrobnější analýzu fyziologických křivek, není popisované vybavení často k dispozici vůbec. Naše pracovní stanice využívá výstupu X-10 a je tedy možné ji připojit na všechny běžné typy monitorů. Určitou nevýhodou může být pouze jednobáňový záznam, ale tato může být lehce překonána sekvenčním záznamem více parametrů při neměnné klinické situaci.

Matematické modelování představuje vhodný prostředek jak využít získaná klinická data a dopočítat chybějící veličiny a nebo se pokusit o predikci změny stavu systému, která se může vyvinout na podkladě známé situace. Při návrhu je samozřejmě nutné komplikovaný systém zjednodušit tak, abychom byli schopni modelovat žádané jevy a naopak zanedbat jevy ostatní. Pro modelování transportu mozkomíšního moku se v literatuře můžeme často setkat s modely kompartmentovými (5,77,91,110,125,143,149,150)

Námí prezentovaný model představuje třetí generaci kompartmentových modelů, které byly vypracovány na půdorysu spolupráce mezi Katedrou biomechaniky FTVS, Fyziologickým ústavem AV a Neurochirurgickou klinikou ÚVN.(110,143) Model byl vypracován výhradně pro simulace tlakových a objemových pulzací CSF. Jako jeden z mála modelů tohoto typu zohledňuje jak srdeční, tak i respirační pulzace CSF. Významného přiblížení se reálné situaci kraniospinálního systému bylo dosaženo započtením vlivu páteřního kanálu na dynamiku CSF. Naopak významným způsobem byla zjednodušena interakce s kardiovaskulárním systémem.

Pokud porovnáme průběhy tlaků a toků nasimulované prezentovaným modelem s výsledky modelu předchozího docházíme ke křivkám obdobných tvarových charakteristik.

Obdobných výsledků bylo dosaženo při simulaci LIT. Model je schopen reagovat na celkové zvýšení produkce CSF následkem provedené infuze a ustanovit nový rovnovážný stav odpovídající

tlaku (P_{inf}), při kterém se tvorba CSF opět bude rovnat jeho resorpci. Při simulaci infuzních testů modelem dochází k postupnému poklesu poddajnosti systému, zvyšování tlaku CSF se zvětšující se amplitudou pulzových vln, částečně dochází i k tvarovým změnám těchto vln. Současně dochází k relativnímu zvětšování tlakových amplitud v segmentech páteřního kanálu modelu vůči pulzům simulovaným v kompartmentech intrakraniálních. Modelovaná situace dobře koresponduje námi naměřeným reálným datům, stejně jako údajům literárním. (5,6,91,127)

Závěr

Cílem prezentované práce bylo získání reálných fyziologických dat o dynamice tlakových změn v kraniospinálním systému. Využití těchto výsledků pro naladění a zdokonalení kompartmentového modelu třetí generace, který byl vytvořen v rámci spolupráce jednoho klinického a dvou teoretických pracovišť. Následně pak ověření možnosti simulace patologických situací – zejména intrakraniální hypertenze, syndromu normotenzního hydrocefalu a syringomyelie v souvislosti s patologií v oblasti kraniocervikálního přechodu, tímto modelem. Základní cíle prezentované práce se splnit podařilo. Za účelem vylepšení možnosti sběru dat byla vyvinuta měřicí stanice VisionBrain, která se poté dobře osvědčila v klinické praxi při záznamu průběhu tlakových křivek pacientů po závažném poranění mozku hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče a nemocných zvažovaných k provedení zkratové operace pro podezření na syndrom normotenzního hydrocefalu. Měřicí stanice VisionBrain prokázala svoji modulárnost, kterou představuje zejména možnost připojení k různým typům používaných monitorů. Touto cestou byla získána kvalitní data, která byla vhodná k dalšímu zpracování včetně frekvenční analýzy křivek. Získaná data byla zároveň využita pro nastavení modelu cirkulace CSF v kraniospinálním systému. Model umožňuje simulaci srdečních a respiračních pulzací CSF za fyziologické situace, ale také v průběhu lumbálního infuzního testu a situací spojených s intrakraniální hyperenzií. Model vykazuje, na rozdíl od jiných v literatuře dříve publikovaných modelů, dobrou dlouhodobou stabilitu v čase. Nově byla doplněna část reprezentující intrakraniální žíly, což přineslo intrakraniální poddajnost bližší realitě. V průběhu ladění modelu se ukázalo, že je velmi důležité celý systém přizpůsobit očekávanému rozsahu frekvencí i vhodně nastavit odpory a poddajnost. V porovnání s dostupnou literaturou je model významný zejména strukturou a popisem dynamiky CSF, zejména s ohledem na zavedení kompartmentů páteřního kanálu a zavedení respiračních pulzací. Zavedení nelineární poddajnosti a proměnné resorpce umožňuje simulovat infuzní testy i komplexnější dynamické jevy (kašel, hyperventilaci, hypoventilaci, apnoe)

Další práce by měla být zaměřena na rozšiřování modelu nejlépe zavedením intrakraniálního krevního oběhu s možností autoregulace a dopracování respiračního systému pro simulace přenosu

nitrohručního a nitrobřišního tlaku do CSF a možnost jejich vzájemné interakce. Zároveň by bylo dobré věnovat se další analýze reálných křivek s cílem zjištění frekvencí typických pro jednotlivé patologické děje s možností eventuální predice dalšího vývoje klinické situace. Jak modelování, tak analýza průběhu tlakových a tokových křivek by měly směřovat k využití v konkrétních situacích klinické praxe.

Literatura

1. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke* 1989; 20: 40-52.
2. Aboulker J. La syringomyelie et les liquides intra-rachiens. *Neurochirurgie* 1979; 25: 1-144.
3. Alperin N, Mazda M, Lichtor T, Lee SH. From Cerebrospinal Fluid Pulsation to Noninvasive Intracranial Compliance and Pressure Measured by MRI Flow Studies. *Current Medical Imaging Reviews* 2006; 2: 117-29.
4. Alvisi C, Cerisoli M. Long term results of the surgical treatment of syringohydromyelia. *Acta Neurochir* 1984; 71: 133-37
5. Ambarki K, Baledent O, Kongolo R, Bouzerar R, Fall S, Meyer ME. A new lumped-parameter model of cerebrospinal hydrodynamics during the cardiac cycle in healthy volunteers. *IEEE Transac Biomed Eng* 2007; 483-91.
6. Andersson. Cerebrospinal fluid infusion method. PhD Thesis, Umea University 2007.
7. Anile C, De Bonis P, Albanese A, Di Chirico A, Mangiola A, Petrella G, Santini P. Selection of patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus for shunting placement: a single institutin experience. *J Neurosurg* 2010; 113: 64-73.
8. Avezaat CJ, Van Eijndhoven JHM, Wyper D. Cerebrospinal fluid pulse pressure and intracranial volume-pressure relationships. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1979; 42: 687-700.
9. Avezaat CJ, Van Eijndhoven JHM. Cerebrospinal fluid puls pressure and craniospinal dynamics: a theorethical, clinical and experimental study. Thesis. Erasmus University Rotterdam:1984.
10. Ball MJ, Dayan AD. Pathogenesis of syringomyelia. *Lancet* 1972; 799-801.
11. Barcena A, Mestre C, Canizal JM, Rivero B, Lobato RD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: analysis of factor related to cerebrospinal fluid dynamics determining functional prognosis: *Acta Neurochir* 1997; 139: 933-941.

12. Baumgartner RW. Transcranial insonation. *Front Neurol Neurosci* 2006; 21: 105-116.
13. Bekar A, Dogan S, Abas B, Caner B, Korfali G, Kocaeli H, Yilmazlar S, Korfali E. Risk factors and complications of intracranial pressure monitoring with fibre optic device. *J. Clin. Neurosci.* 2009; 16(2): 236-240.
14. Beneš V. Ischémie mozku. *Chirurgická a endovaskulární terapie*. 1.vyd. Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-186-6.
15. Bergsneider M. Evolving concept of cerebrospinal fluid physiology. *Neurosurg Clin. N. Am.* 2001; 36(4): 631-638.
16. Berne RM, Levy MN, Koepen BM, Stanton BA. *Physiology*. Elsevier Mosby, 5th edition, 2004.
17. Bhadelia RA, Bogdan AR, Wolpert SM. Analysis of cerebrospinal fluid flow waveform with gated phase-contrast MR velocity measurements. *Am.J.Neuroradiol* 1995; 16: 389-400.
18. Biot MA. General theory of three dimensional consolidation. *J Appl Phys* 1941; 12: 1244-1258.
19. Boon AJ, Tans JT, Delwel EJ, Egeler-Peerdeman SM, Hanlo PW, Wurzer HA, Hermans J. The Dutch normal-pressure hydrocephalus study. How to select patients for shunting? An analysis of four diagnostic criteria. *Surg Neurol.* 2000 Mar;53(3):201-7.
20. Børgesen SE. Conductance to outflow of CSF in normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir* 1984; 71(1-2): 1-45.
21. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: a Cellular and Molecular Approach*. Elsevier Saunders, Update edition, 2005.
22. Branch C, Chopp M, Portnoy HD. Fast Fourier transform of individual cerebrospinal fluid pulse waves. *Biomed Sci Instrum* 1981; 17:45
23. Bratton SL, Chesnut RM, Ghajar J, McConnel Hammond FF, Haris OA, Hartl R. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury VI. Indication for intracranial pressure monitoring. *J Neurotrauma* 2007; 24 (suppl): S37 – 44.
24. Brown PD, Davies SL, Speake T, Millar ID. Molecular mechanism of cerebrospinal fluid production. *Neuroscience* 2004; 129: 957-970.
25. Brugieres P, Idy-Peretti I, Iffenecker C, Parker F, Jolivet O. CSF flow measurement in syringomyelia. *AJNR Am J Neuro-radiol.* 2000; 21: 1785-92.
26. Cameron AH. The Arnold Chiari malformation and other neuroanatomical malformation associated with spina bifida. *J Pathol Bacteriol* 1957; 73: 195-211.
27. Clarke MJ, Meyer FB. The history of mathematical modeling in hydrocephalus. *Neurosurg Focus* 2007; 22: 1-5.
28. Cushing H. Third circulation and its channels. *Lancet* 1927; 209:851-6.

29. Czosnyka M, Guazzo E, Whitehouse M, Smielewski P, Czosnyka Z, Kirkpatrick P, Piechnik S, Pickard JD. Significance of intracranial pressure waveform analysis after head injury. *Acta Neurochir.* 1996; 138: 532-41.
30. Czosnyka M, Pickard JD. Monitoring and interpretation of intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 813-821.
31. Czosnyka M, Wollk-Laniewski P, Batorski L, Zaworski W. Analysis of intracranial pressure waveform during infusion test. *Acta neurochir.* 1988; 93: 140-145.
32. Dandy WE, Blackfan KD. Internal hydrocephalus: experimental, clinical and pathological study. *Am.J.Dis.Child.* 1914; 8: 406-482.
33. Deeken JF, Löscher W. The Blood-Brain Barrier and Cancer: Transporters, Treatment, and Tojan Horses. *Clin. Cancer. Res.* 2007; 13: 1663-74.
34. DiChiro G. Movement of the cerebrospinal fluid in human beings. *Nature* 1964; 17(204):290-1.
35. Droste DW, Krauss JK, Berger JK. Rhythmic oscillation with wavelength of 0,5-2/min in intracranial Doppler recording. *Acta Neurochir Scand* 1994; 2: 99-104.
36. Droste DW, Krauss JK, Berger W, Schuler E, Brown MM. Simultaneous recording of cerebrospinal fluid pressure and middle cerebral artery blood flow velocity in patients with suspected symptomatic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 Jan; 56(1):75-9.
37. Edsbacke M, Tisell M., Jacobsson L, Wilkkelso C. Spinal CSF absorption in healthy individuals. *Am.J.Physiol.Regul.Integr.Comp.Physiol.* 2004; 287: 591-607.
38. Eide PK, Rapport BI, Gormley WB, Madsen JR. A dynamic nonlinear relationship between the static pulsatile components of intracranial pressure in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2010; 112: 616-625.
39. Eide PK, Sorteberg W. Diagnostic intracranial pressure monitoring and surgical management in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a 6- year review of 214 patients. *Neurosurgery* 2010; 66: 80-91.
40. Enzmann DR, Pelc NJ. Normal flow pattern of intracranial and spinal cerebrospinal fluid defined with phase-contrast cine MR imaging. *Radiology* 1991; 178: 467-474.
41. Fan JY, Kirkness C, Vicini P, Burr R, Mitchell P. Intracranial pressure waveform morphology and intracranial adaptive capacity. *Am J Crit Care* 2008; 17: 545-554.
42. Foltz EL, Aine C. Diagnosis of hydrocephalus by CSF pulse-wave analysis: a clinical study. *Surg.Neurol.* 1981; 48:332-344
43. Folz E, Ward A. Communicating hydrocephalus from subarachnoid bleeding. *J Neurosurg* 1956; 13: 546-66.

44. Folz EL. Hydrocephalus and CSF pulsatility: Clinical and laboratory studies. In Hydrocephalus; New York. Edited by: Shapiro K, Marmarou A, Portnoy HD. Raven Press 1984: 337-362
45. Franc JP, Michel JM. Fundamentals of Cavitation in Fluid Mechanics and Its Applications. Vol 76. Kluwer Academic Publishers 2004.
46. FrancJP, Michel JM. Fundamental of cavitation. Dordrecht 2004. Kluwe Academic publishers. ISBN 1-4020-2232-8.
47. Gardner WJ. Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1965; 28:247-59
48. Greenberg MS. Handbook of neurosurgery. 3rd edition, Lakeland Florida USA: Greenberg Graphic Inc 1994. ISBN 0-9626384-2-0.
49. Greitz D, Hannerz J, Rahm T, Bolander H, Ericsson A. MR imaging of cerebrospinal fluid dynamics in health and disease: on the vascular pathogenesis of communicating hydrocephalus and benign intracranial hypertension. Acta Radiol 1994; 35(3): 204-11.
50. Greitz D. Cerebrospinal fluid circulation and associated intracranial dynamics: a radiologic investigation using MR imaging and radionuclide cisternography. Acta Radiol. Suppl. 1993; 386:1-23.
51. Greitz D. Radiological assessment of hydrocephalus: new theories and implications for therapy. Neurosurg. Rev. 2004; 27: 145-165.
52. Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Stahlberg F. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. The Monro-Kellie doctrine revisited. Neuroradiology 1992; 34 (5): 370-80.
53. Grim M, Druga R. Základy anatomie. 4a centrální nervový systém. 2.vyd.Praha: Galén, 2014.ISBN 97-8807-2629-381.
54. Grzybowski DM, Holman DW, Katz SE, Lubow M. In vitro model of cerebrospinal fluid outflow through human arachnoid granulation. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006; 47: 3664-72.
55. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. Elsevier Saunders, 11 th edition, 2006.
56. Hakim S, Adams RD. The special problem of symptomatic hydrocephalus with normal cerebrospinal fluid pressure. Observation on cerebrospinal fluid hydrodynamics. J Neurol Sci 1965; 2: 307-27.
57. Hakim S, Venegas JG, Burton JD. The physics of the cranial cavity, hydrocephalus and normal pressure hydrocephalus: mechanical interpretation and matematical model. Surge Neurol 1976; 5: 187-210.
58. Hakim S. Biomechanics of hydrocephalus. Acta Neurol Latinom 1(Suppl1). 1971; 169-194.

59. Hamilton R, Xu P, Asgari S, Kasprowitz M, Vespa P, Bergsneider M, Hu X. Forecasting intracranial pressure elevation using pulse waveform morphology. *Conf Proc IEEE EngMed Biol Soc* 2009; 1: 4331-34.
60. Hase U, Reulen HJ, Meinig G, Schürmann K. The influence of decompressive operation on the intracranial pressure and the pressure volume relation in patients with severe head injuries. *Acta Neurochir.* 1978; 45: 1-13.
61. Hawthorne Ch, Piper I. Monitoring of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury. *Frontier in Neurology* 2014; 5(121): 1- 16.
62. Heiss JD, patronas N, DeVroom HL, Shawker T, Ennis R, Kammer W. Elucidating the pathophysiology of syringomyelia. *J Neurosurg* 1999; 91: 553-62
63. Helstrom P, Edsbagge M, Blowmstew ILE. Neuropsychological effect of shunt treatment in idiopathic norml prssure hydrocephalus. *Neurourgergy* 2008; 63: 527-35.
64. Higashi K, Katano M, Ihara K, Katayama S. cerebral blood flow and production of cerebrospinal fluid. In Gotoh F, Nagai H, Tazaki Y, editors, *Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1979; 598-99.
65. Hinokuma K, Ohama R, Oyanagi K, Kakita A, Kawai K, Ikuta F. Syringomyelia: neuropathological study of 18 autopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 1992; 42:25-34.
66. Holm S, Eide PK. The frequency domain versus time domain methods for processing of intracranial pressure (ICP) signals. *Med Eng. Phys* 2008; 30: 164-170.
67. Hu X, Xu P, Lee DJ, Paul V, Bergsneider M. Morphological changes of intracranial pressure pulses are correlated with acute dilatation of ventricles. *Act Neurochir (Suppl)* 2008; 102: 131-136
68. Johanson CE, Duncan JA III, Klinge PM, Brinke T, Stopa EG, Silvelberg GD. Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new chalenges in health and disease. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008; 5: 10-18.
69. Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Amstrong D. Evidence of connection between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and another mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2004; 1:2.
70. Kaczmarek M, Subramaniam RP, Neff SR. The hydromechanics od hydrocephalus: steady state solution for cylindrical geometry. *Bull Math Biol* 1997; 59: 295-323.
71. Kanaka C, Ohno K, Okabe A, Kuryama K, Itoh T, Fukuda A, Sato K. The differential expression patter of massenger RNAd encoding K-Cl cotransporters (KCC1,2) and Na-K-2Cl cotransporters (NKCC1) in the rat nervous systém. *Neuroscience* 2001; 104: 933-946.
72. Kasuga Y, Nagai H, Hasegawa Y, Nitta M. Transmission characteristics of pulse waves in the intracranial cavity of dog. *J Neurosurg* 1987; 66: 907-14.

73. Katzman R, Hussey F. A simple constant infusion manometric test for measurement of CSF absorption: Part I. Rationale and method. *Neurology* 1970; 534-544.
74. Kiefer M, Unterberg A. The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus. *Dtsch Arztebl Int* 2012 Jan;109(1-2):15-25
75. Klekamp J, Samii M. *Syringomyelia: Diagnosis and treatment*. Berlin: Springer-Verlag; 2002
76. Kratochvíl A, Hrnčíř E. Correlations Between the Cerebrospinal Fluid Surface Tension Value and 1. Concentration of Total Proteins 2. Number of Cell Elements. *Gen Physiol Biophys* 2002; 21: 47-53.
77. Lakin W, Stevens S, Tranmer B, Penar P. A whole body mathematical model for intracranial pressure dynamics. *Journal of Mathematical Biology* 2003; 46: 347-383.
78. Lemaire JJ, Khalil T, Cervenansky F, Gindre G, Boire JY, Bazin JE, Irthum B, Chazal J. *Acta Neurochir*. 2002; 144(3): 243-254.
79. Lenfeldt N, Hansson W, Larsson A, Birgander R, Eklund A, Malm J. Three-day CSF drainage barely reduces ventricular size in normal pressure hydrocephalus. *Neurology*. 2012 17;79(3): 237-42.
80. Levy LM, DiChiro G, McCullough DC, Dwyer AJ, Johnson DL, Yang SS. Fixed spinal cord: Diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1988; 169(3): 773-8.
81. Levy LM, DiChiro G. MR phase imaging and cerebrospinal fluid flow in the head and spine. *Neuroradiology* 1990; 32(5): 399-406.
82. Lin ES, Poon W, Hutchinson RC, Oh TE. System analysis applied to intracranial pressure waveforms and correlation with clinical status in head injured patients. *Br J Anaesth* 1991; 66: 476-82.
83. Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 1985; 63: 890-898.
84. Löfgren J, Zwetkoff NN. Cranial and spinal components of the cerebrospinal fluid-pressure volume curve. *Acta Neurol.Scand*. 1973; 49: 575-585.
85. Lundberg N. *Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice*. Ejnar Munksgaard; Copenhagen: 1960.
86. Maier SE, Hardy CJ, Jolesz FA. Brain and cerebrospinal fluid motion: Real-time quantification with m-mode MR imaging. *Radiology* 1994; 193(2): 477-83.
87. Markl M, Harloff A, Bley TA, Zaitsev M, Jung B, Weigang E, Langer M, Henning J, Frydrychowicz. Time-resolved 3D MR velocity mapping at T3 improved navigator-gated assessment of vascular anatomy and blood flow. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25:824-831.

88. Marks MP, Pelc NJ, Ross MR, Enzmann DR. Determination of cerebral blood flow with a phase-contrast cine MR imaging technique: evaluation of normal subjects and patients with arteriovenous malformation. *Radiology* 1992; 182: 467-476.
89. Marmarou A, Foda MA, Bandoh K. Elevated venous outflow pressure in head injured patients. In: *Intracranial pressure VIII*. Avezaat JHM, vanEidhoven AIR. Mass JT. Springer Verlag, Berlin 1993: 712-715.
90. Marmarou A, Maset AL, Ward JD. Contribution of CSF and vascular factors to elevation of ICP in severely head injured patients. *J. Neurosurg* 1987; 66: 883-890.
91. Marmarou A, Shulman K, LaMorgese J. Compartmental analysis of compliance and outflow resistance of the cerebrospinal fluid systém. *J Neurosurg* 1975; 43: 523-534.
92. Marmarou A, Shulman K, Rosende R. A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics. *J Neurosurg* 1978; 48: 332-344.
93. Matsumoto T, Nagai H, Kasuga Y, Kamiya K. Changes in intracranial pressure (ICP) pulse wave following hydrocephalus. *Acta Neurochir* 1986; 80: 50-56.
94. May C, Kaye JA, Atack JR, Schapiro MB, Friedland RP, Raport SI. Cerebrospinal fluid production is reduced in healthy aging. *Neurology* 1990; 40:500-503.
95. Milhorat TH, Capocelli AL, Anzil AP, Kotzen RM, Milhorat RH. Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *J Neurosurg* 1995; 82:802-12
96. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandel M. Chiari I malformation: redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 1999; 44: 1005-17.
97. Miller JD, Garibi J, Pickard JD. Induced changes of cerebrospinal fluid volume: effect during continuous monitoring of ventricular fluid pressure. *Archives of Neurology* 1973; 28: 265-269.
98. Monro A. *Observations on the structure and function of the nervous system*. Creech a Johnson: Edinburg:1823.
99. Moriwaka F., Tashiro K, Tachibana S, Yada K. Epidemyology of syringomyelia in Japan – the nationwide survey. *Rinsho Shinkeigaku-Clin Neurol* 1995; 35: 1395-7
100. Mysliveček J, Myslivečková-Hassmannová J. *Nervová soustava. Funkce, struktura a poruchy činnosti*. 1. vyd. Praha: Avicenum, 1989. ISBN 65-69.
101. Nagashima T, Tamaki N, Matsumoto S, Horwitz B, Seguchi Y. Biomechanics of hydrocephalus: new theoretical model. *Neurosurgery* 1987; 21: 898-903.
102. Nagra G, Li J, McAllister JP, Miller J, Wagshul M, Johnston M. Impaired lymphatic cerebrospinal fluid absorption in a rat model of kaolin-induced communicating hydrocephalus. *Am.J.Physiol. Regul. Inter. Comp. Physiol.* 2008; 294: 1752-1759.

103. Nelson JR, Goodman SJ. An evaluation of cerebrospinal fluid infusion test for hydrocephalus. *Neurology* 1971; 21:1037-53.
104. Netsky MG. Syringomyelia: a clinicopathologic study. *Arch Neurol-Psychiatr* 1953; 70: 741-77
105. Nualart F, Heis S. Biosynthesis and molecular biology of the secretory proteins of the subcommissural organ. *Microsc. Res. Tech.* 2001; 52: 468-483.
106. O'Donnell M. NMR blood flow imaging using multiecho, phase contrast sequences. *Med Phys* 1985; 12: 59-64.
107. Oldfield EH, Murazsko K, Shawker TH, Patronas NJ. Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. *J Neurosurg* 1994; 80: 3-15.
108. Oshio K, Watanabe H, Song Y, Verkman AS, Manley GT. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1. *FASEB J.* 2005; 19: 76-78.
109. Otáhal J, Štěpánik Z, Kaczmarová A, Maršík F, Brož Z, Otáhal S. Simulation of the cerebrospinal fluid transport. *Advances in Engineering Software* 2007; 38: 802-806.
110. Otáhal J. Simulace transportu mozkomíšního moku. PhD thesis. Charles University, Prague, 2003.
111. Otáhal S, Otáhal J. Biomechanika mozkomíšního moku. In *Proceedings of Biomechanics of Man*. Univerzita Karlova v Praze, 1998.
112. Otáhal S, Otáhal J. Komplexita biomateriálů a tkáňových struktur. Kap. Subarachnoidální prostor a transport mozkomíšního moku. Univerzita Karlova v Praze, 2002.
113. Oowler BK, Pitham T, Wang D. Aquaporins: relevance to cerebrospinal fluid physiology and therapeutic potential in hydrocephalus. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2010; 7:15.
114. Part TS, Hoffman HJ, Hendrick B, Humphreys RP. Experience with surgical decompression of the Arnold-Chiari malformation in young infants with meningocele. *Neurosurgery* 1983; 13: 147-52.
115. Pelc NJ, Herfkens RJ, Shimakawa A, Enzmann DR. Phase contrast cine magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991; 7: 229-254.
116. Pena A, Bolton MD, Whitehouse H, Pickard JD. Effect of brain ventricular shape on periventricular biomechanics: a finite element analysis. *Neurosurgery* 1999; 45: 107-118.
117. Perez-Figares JM, Jimenez AJ, Rodriguez EM. Subcommissural organs, cerebrospinal fluid circulation, and hydrocephalus. *Microsc. Res. Tech.* 2001; 52: 591-607.
118. Petersen RC, Mokri B, Laws ER Jr. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology* 1985; 35(3): 307-11.

119. Petrovický P. Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. III. Svazek. Neuroanatomie, smyslová ústrojí a kůže. 1.vyd. Martin: Osveta, 2002. ISBN 80-8063-048-8.
120. Pickard JD. Normal pressure hydrocephalus – to shunt or not to shunt. In Warlow C, Garfield J editors. Dilemmas in the management of the neurological patients. 1th edition. Edinburg: Churchill Livingstone 1984; 207-14.
121. Piper IR, Chan KH, Whitele IR, Miller JD. An experimetal study of cerebrovascular resistance, pressure transmission, and craniospinal compliance. Neurosurgery 1993; 32: 805-15.
122. Piper IR, Miller JD, Dearden NM, Leggate JR, Robertson I. Systems analysis of cerebrovascular pressure transmission: an observational study in hed-injured patients. J Neurosurg 1990; 73: 871-80.
123. Portnoy HD, Chopp M. Cerebrospinal fluid pulse wave form analysis during hypercapnia and hypoxia. Neurosurgery 1981; 9: 14-27.
124. Portnoy HD. The CSF pulse wave in hydrocephalus. Childs Nerv. Syst. 1986; 2:107-108
125. Převorovská S, Maršík F. Interakce respiračního a kardiovaskulárního systému člověka. Ústav Termomechaniky AV ČR 2002.
126. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia S, Mc Namara JO, Williams SM. Neuroscience, 2nd edition. Stamford, Connescticut: Sinauer Associates, 2001. ISBN - 10: 0-87893-742-0.
127. Qvarlander S. Analysis of ICP pulsatility and CSF dynamics. PhD Thesis. Umea University, Sweden 2013.
128. Reilly P, Bullock R. Head injury. Chapman a Hall. London:1997, ISBN 0-412-58540-5.
129. ReKate HL. The usefulness of mathematical modeling in hydrocephalus research. Child Nerv Syst 1994; 10: 13-18.
130. Ridgway JP, Turnbull L, Smith M. Demonstration of pulsatile cerebrospinal-fluid flow using magnetic resonance phase imaging. Br.J.Radiol.May 1987; 60(713): 423-427.
131. Rohen JW, Yokochi Ch. Anatomia člověka. 2.vyd. Martin:Osveta, 1991. ISBN 80-217-0342-3.
132. Scalso F, Xu P, Asgari S, Bergsneider M, Hu X. Regression analysis for peak designation in pulsatile pressure signals. Med Biol Eng Comput 2009; 47: 967-77.
133. Segal MB. Extracellular and cerebrospinal fluid. J Inherit. Metab. Dis. 1993; 16: 617-38.
134. Shah JL. Positive lumbar extradural space pressure. Br J Anaesth 1994; 73(3): 309-14.
135. Shapiro K, Fried A, Takai F, Kohn I. Effect of the skull and dura on neural axis pressure-volume relationships and CSF hydrodynamics. J.Neurosurg. 1985; 63: 75-81.
136. Shapiro K, Marmarou A. Clinical application of pressure volume index in treatment of head injuries. J.Neurosurg. 1982; 56: 819-825.

137. Schmidt H, Elster J, Eckert I, Wiefek J, Paulus W, von Steinbuechel N, Abatih EN, Blocher J. Cognitive functions after spinal tap in patients with normal pressure hydrocephalus. *J Neurol.* 2014; 261(12): 2344-50.
138. Schneider SW, Ludwig T, Tatenhorst L, Braune S, Oberleithner H, Senner V, Paulus W. Glioblastoma cell release factors that disrupt blood-brain barrier features. *Acta Neuropathologica* 2004; 107(3): 272-76.
139. Skipor J, Thiery JC. The choroid plexus-cerebrospinal fluid systém: underevaluated pathway of neuroendocrine signaling into brain. *Acta Neurobiol.Exp.(Wars)* 2008; 68: 414-428.
140. Smielewski P, Czosnyka M, Steiner L, Belestri M, Piechnik S, Pickard JD: ICM+: software for on-line analysis of bedside monitoring data head trauma. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 95:43-49.
141. Spertell RB. The responce of brain to transient elevations in intraventricular pressure. *J neurol Sci* 1980; 48: 343-352.
142. Starling S, Gray's Anatomy, 40th Edition. London: Churchil Livingstone,2009, ISBN 978-0-7020-5230-9.
143. Stěpáník Z. Simulace transportu mozkomíšního moku. PhD thesis. Charles University, Prague, 2009.
144. Stevens S, Lakin W. Local compliance effects on the global pressure-volume curve relationship models of intracranil pressure dynamics. *Mathematical and Computer Modelling of Dynamical Systems* 2000;6 : 445-465.
145. Tain RW, Alperin N. Noninvasive intracranial compliance from MRI based measurements of transcranial blood and CSF flows: indirect versus direct approach. *Biomedical Engineering* 2009; 127-140.
146. Takeuchi T, Kasahara E, Iwasaki M, Mima T, Mori K. Indication for shunting in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus presenting with dementia and brain atrophy (atypical normal pressure hydrocephalus) *Neurol Med Chir* 2000; 40: 38-47.
147. Upledger JE, Vredevoogd JD. *Craniosacral therapy.* Eastland Press; Seattle: 1983.
148. Urayama K. origin of lumbar cerebrospinal fluid pulse wave. *Spine* 1994; 19(4): 441-445.
149. Ursino M, Giammarco , Bellardinelli E. A mathematical model of cerebral blood flow regulation – part 1: Diffusion processe. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 23: 183-191.
150. Ursino M, Giammarco , Bellardinelli E. A mathematical model of cerebral blood flow regulation – part 2: Reactivity of cerebrovascular bed. *IEEE Trans Biomed Eng* 1989; 36: 192-201.
151. Vanneste JA. Diagnosis and management of normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol* 2000; 21: 1574-85.

152. Vanneste J, Augustijn P, Tan WF, Dirven C. Shunting normal pressure hydrocephalus: The predictive value of combined clinical and CT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 251-256.
153. Wagshul ME, Eide PK, Madsen JR. The pulsating brain: A review of experimental and clinical studies of intracranial pulsatility. *Fluids and Barriers of the CNS* 2011; 8:5-28.
154. Weller RO, Djuanda CS, Yow HY, Carare RO. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009; 117: 1-14.
155. Williams B. Simultaneous cerebral and spinal fluid pressure recordings 2. Cerebrospinal dissociation with lesions at the foramen magnum. *Acta Neurochir* 1981; 59; 123-42.
156. Wolfson LI, Katzman R, Escriva A. Clearance of amine metabolite from the cerebrospinal fluid: the brain as a sink. *Neurology* 1974; 24: 772-79.
157. Zakharov A, Papaiconomou L, Koh J, Djenic R, Bozanovic-Sosic, Johnson M. Integrating the roles of extracranial lymphatics and intracranial veins in cerebrospinal fluid absorption in sheep. *Microvasc. Res.* 2004; 67 (1): 96-104.
158. Zenker W., Kubik S. Brain cooling in humans-anatomical consideration. *Anat. Embryol.* 1996; 193(1): 1-13.